UNIVERSITE DE NANCY - FACULTE DE MEDECINE

1963 N° 74

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES INFECTIONS A VIRUS ECHO

## THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 9 juillet 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

**Anne-Marie WORMS**
née DIÉNY

Ancienne externe des Hôpitaux de Paris
Interne des Hôpitaux de Nancy

née le 11 mai 1932, à Strasbourg (B.-R.)

---

Examinateurs de la thèse { MM. N. NEIMANN, *Professeur*, Président.
P. KISSEL, *Professeur*.
E. de LAVERGNE, *Professeur agrégé*. } Juges
M. PIERSON, *Professeur agrégé*.

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
1964

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
# DES
# INFECTIONS A VIRUS ECHO

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555002_0050

UNIVERSITE DE NANCY - FACULTE DE MEDECINE

1963 N° 74

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES INFECTIONS A VIRUS ECHO

## THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 9 juillet 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

**Anne-Marie WORMS**
née DIÉNY

Ancienne externe des Hôpitaux de Paris
Interne des Hôpitaux de Nancy

née le 11 mai 1932, à Strasbourg (B.-R.)

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

---

Examinateurs de la thèse { MM. N. NEIMANN, *Professeur,* Président. / P. KISSEL, *Professeur.* / E. de LAVERGNE, *Professeur agrégé.* / M. PIERSON, *Professeur agrégé.* } Juges

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage
1964

# Université de Nancy - Faculté de Médecine

*Doyen:* M. A. Beau

*Assesseur:* M. J. Roussel

*Doyens Honoraires*

MM. Lucien, Merklen, Jacques Parisot et P. Simonin

*Professeurs Honoraires*

MM. Jacques, Jeandelize, Fruhinsholz, Santenoise, Chaillert-Bert, Hamant, Binet, Abel, Mutel, Franck, Melnotte, Vermelin, Guillemin.

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| Anatomie | M. Beau. |
| Anatomie pathologique | M. Florentin. |
| Chimie biologique | M. Wolff. |
| Bactériologie et Parasitologie | M. Helluy. |
| Clinique Chirurgicale A | M. Chalnot. |
| Clinique Chirurgicale B | M. Bodart. |
| Clinique Dermato-Syphiligraphique | M. Beurey. |
| Clinique gynécologique | M. Bertrand. |
| Clinique médicale A | M. Michon P. |
| Clinique médicale B | M. Kissel. |
| Clinique de Neurologie et psychiatrie | M. Arnould G. |
| Clinique de Pédiatrie et puériculture | M. Neimann. |
| Clinique obstétricale | M. Hartemann J. |
| Clinique ophtalmologique | M. Thomas. |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | M. Grimaud. |
| Clinique Rhumatologique | M. Louyot. |
| Clinique Stomatologique | M. Gosserez. |
| Clinique de Pneumo-phtisiologie | M. Lamy. |
| Clinique de Neuro-chirurgie | M. Lepoire. |
| Clinique des voies urinaires | N... |
| Electro-radiologie clinique | M. Roussel. |
| Embryologie | M. Dollander. |
| Histologie | M. Legait. |
| Hydrologie thérapeutique et climatologique | M. Merklen. |
| Hygiène et médecine sociale | M. Senault. |
| Médecine Légale | M. Heully. |
| Médecine du travail et réadaptation | M. Pierquin. |
| Pathologie chirurgicale | M. Lochard. |
| Pathologie médicale | M. Herbeuval. |
| Physiologie | M. Arnould P. |
| Physio-pathologie respiratoire | M. Sadoul. |
| Physique | M. Burg. |
| Stomatologie | M. Houpert. |
| Thérapeutique | M. Faivre. |

## PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. Rauber, Richon, Cordier,

## AGRÉGÉS PÉRENNISÉS

| | |
|---|---|
| Médecine | M. HARTEMANN P. |
| Médecine | M. DUREUX. |
| Médecine | M. LARCAN. |
| Obstétrique | M. RIBON. |

## MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS

| | |
|---|---|
| Anatomie | M. CAYOTTE. |
| Bactériologie | M. de LAVERGNE. |
| Carcinologie | M. CHARDOT. |
| Chimie | M. PAYSANT. |
| Chimie | M. NABET. |
| Hématologie | M. STREIFF. |
| Histologie | M. GRIGNON. |
| Hygiène | M. DEBRY. |
| Hygiène | M. FOLIGUET. |
| Pathologie expérimentale | M. LACOSTE. |
| Pharmacologie | M. LAMARCHE. |
| Physique | M. MARTIN. |
| Physiologie | M. BOULANGÉ. |
| Physiologie | M. BOUEVEROT. |
| Physiologie | M. BOURA. |
| Bactériologie | M. BURDIN. |
| Electro-radiologie | M. ANTOINE. |
| Maladies infectieuses | M. GERBAUT. |
| Médecine légale | M. de REN. |
| Médecine et thérapeutique | M. GRILLIAT. |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

| | |
|---|---|
| Chirurgie | M. BENICHOUX. |
| Chirurgie | M. MICHON J. |
| Chirurgie | M. SOMMELET. |
| Chirurgie | M. GROSDIDIER. |
| Chirurgie | M. PREVOT. |
| Chirurgie | M. VICHARD. |
| Chirurgie | M. FRISCH. |
| Médecine | M. SCHMITT. |
| Médecine | M. GILGENKRANTZ. |
| Médecine | M. HURIET. |
| Médecine | M. GAUCHER. |
| Médecine légale et médecine du travail | M. PERNOT. |
| Neurologie et psychiatrie | M. TRIDON. |
| Neurologie et psychiatrie | M. LAXENAIRE. |
| Ophtalmologie | M. ALGAN. |
| Oto-rhino-laryngologie | M. WAYOFF. |
| Pédiatrie et puériculture | M. PIERSON. |
| Pédiatrie et puériculture | M. MANCIAUX. |
| Urologie | M. GUILLEMIN. |

## CHARGÉS DE COURS

| | |
|---|---|
| Cardiologie | M. FAIVRE. |
| Chirurgie et orthopédie infantiles | M. BEAU. |
| Gériatrie | M. HERBEUVAL. |
| Maladies mentales | M. HACQUARD. |
| Médecine expérimentale | M. SADOUL. |

## AGRÉGÉS LIBRES

MM. ANDRÉ, ARNULF

*Secrétaire:* M. SEUROT.

*La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les improuver.*

*A notre Maître et Président de Thèse,*

MONSIEUR LE PROFESSEUR NEIMANN

Professeur de Clinique Médicale Infantile

*Vous êtes le maître que l'on révère. Vous offrez chaque jour l'exemple de votre droiture, de votre dévouement, de votre labeur. Cet exemple n'est pas moins précieux pour vos élèves que la richesse de vos connaissances et de votre enseignement.*

*J'ai le privilège d'être votre Interne; j'en mesure tout le prix. Permettez-moi, mon cher Maître, de vous exprimer ma très profonde gratitude, et mon sincère attachement.*

*A nos Juges,*

MONSIEUR LE PROFESSEUR KISSEL

Professeur de Clinique Médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Deux années d'internat dans votre Service, en médecine, puis en neurologie, m'ont pénétrée de votre culture et de votre esprit. Votre haute valeur, incontestée, me rend bien modeste, Monsieur, pour vous remercier de ce que vous m'avez appris, mais je suis fière d'avoir été l'une de vos élèves.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DE LAVERGNE

Maître de Conférences Agrégé de Bactériologie

*Pendant une année d'internat, vous m'avez initiée, Monsieur, à la virologie. Ce fut le point de départ de ce travail. Avec patience et bonté, vous en avez suivi la progression jusqu'à son terme; avec une honnêteté scientifique sans défaut, vous l'avez redressé, conduit, ne ménageant ni vos critiques salutaires, ni vos encouragements amicaux. Je ne saurais assez vous en remercier.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIERSON

Professeur Agrégé de Pédiatrie et de Puériculture

*Vous avez bien voulu vous intéresser à ce travail; votre grande compétence, votre clairvoyance, vos conseils avisés, en ont permis la réalisation. Vous êtes un guide toujours accueillant, toujours disponible. Votre amicale simplicité et votre cordialité m'ont soutenue plus que je ne puis le dire. Je vous en témoigne aujourd'hui ma vive reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur GERBAUT

Maître de Conférences agrégé
de la Clinique des Maladies Infectieuses

*Avec mes remerciements pour votre accueil toujours affable, et pour l'aide que j'ai trouvée dans votre Service; ma respectueuse admiration pour vos éminentes qualités de clinicien, et votre humanité.*

A Monsieur le Professeur ARNOULD

Professeur de Clinique de Neurologie et Psychiatrie

*En témoignage de reconnaissance pour une année fructueuse où j'ai beaucoup appris, grâce à votre science, à votre grande expérience et votre courtoisie.*

*A nos Maîtres de l'Externat,*

de Paris :

Monsieur le Docteur MIALARET

Monsieur le Docteur WORMS

Monsieur le Professeur SOULIÉ

Monsieur le Docteur LAMBLING

Monsieur le Professeur HAMBURGER

de Nancy :

Monsieur le Professeur HEULLY

Monsieur le Docteur ANTOINE

*Avec ma reconnaissance.*

A Madame le Docteur S. GILGENKRANTZ

Médecin-Assistant des Hôpitaux

*Je vous dois, Madame, une gratitude toute particulière. Votre aide fut inestimable. Vous y avez mis de l'intelligence et de l'ardeur, comme dans tout ce que vous faites; mais aussi beaucoup de dévouement et d'amitié. Je ne l'oublierai point.*

A Monsieur le Professeur Agrégé MANCIAUX

Professeur Agrégé de Pédiatrie et Puériculture

A Monsieur le Docteur LORRAIN

Médecin-Assistant des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur LASCOMBES

Médecin-Assistant des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur GENTIN

Médecin-Assistant des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur DUCAS

Chef de Clinique médicale infantile

*Avec tous mes remerciements.*

A Mademoiselle LE MOYNE

*Qui a contribué, avec compétence et gentillesse, aux recherches virologiques.*

A mes Amis, A tous les Miens

## SERMENT

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la Société.*

# Introduction

Les virus ECHO ne sont plus orphelins. Ils sont pourvus de maladies variées, dont la connaissance a progressé de façon rapide en quelques années. Ils font partie d'une famille, celle des Entérovirus. Ils ont ainsi participé au grand essor de la virologie: leurs propriétés biologiques, leur pathologie, leur diffusion dans l'espèce humaine ont été précisées grâce à de nombreux travaux, dont le déroulement est très instructif.

Dans notre pays les études concernant les virus ECHO sont peu nombreuses et fragmentaires, en particulier sur le plan clinique. La France n'a pas connu de vastes épidémies comme la plupart des pays voisins et l'Amérique du Nord; c'est la raison pour laquelle, sans doute, peu de cliniciens se sont penchés sur la pathologie des virus ECHO.

Nous avons étudié, pour notre part, quelques cas d'infections à virus ECHO au Centre Hospitalier Régional de Nancy. Nos observations provenaient de la Clinique Médicale Infantile de M. le Professeur Neimann, du Service des Maladies Contagieuses de M. le Docteur Gerbaut, de la Clinique Médicale B de M. le Professeur Kissel, de la Clinique Neurologique de M. le Professeur Arnould. La plupart concernaient des enfants. L'isolement et le typage des virus, les études sérologiques, ont été réalisés à la Section de Virologie du Laboratoire Central des Cliniques sous la direction de M. le Professeur agrégé de Lavergne.

A l'occasion de cette étude, nous avons tenté de faire une mise au point des infections à virus ECHO d'après les cas publiés et d'après notre propre expérience. Tel est l'objet de ce travail.

Nous nous sommes surtout attachés aux aspects cliniques et épidémiologiques de ces infections.

Après un bref rappel historique, nous définirons les principales propriétés biologiques des virus ECHO, non pas intégralement, mais dans la mesure où elles éclairent la clinique et l'épidémiologie. Nous décrirons, ensuite, les principales manifestations pathologiques de ces virus, puis leur épidémiologie, en insistant sur la diffusion des virus ECHO, et sur leurs rapports avec les autres entérovirus.

Nous envisagerons, enfin, le diagnostic et, brièvement, le pronostic et le traitement.

## Historique

L'histoire des virus ECHO se déroule en 2 grandes étapes :

— La première est celle de leur découverte fortuite en culture de tissus.

— La deuxième est marquée par la mise en évidence, très progressive et prudente, de leur pouvoir pathogène.

*La première étape* commence avec une date capitale : en 1949, Enders, Weller et Robbins (86) démontrent que les virus poliomyélitiques peuvent se multiplier sur fragments de tissus embryonnaires humains. Cette multiplication s'accompagne d'une destruction évidente des cellules infectées, facilement appréciée au faible grossissement du microscope à travers la paroi de verre du tube de culture. La neutralisation du virus par le sérum spécifique empêche les lésions d'apparaître.

Cette découverte essentielle, qui est couronnée quelques années plus tard par le prix Nobel de Médecine, marque le début d'une série de progrès remarquables en virologie.

La technique des cultures de tissus se perfectionne les années suivantes : l'usage de la trypsine, de nouveaux milieux nutritifs, la découverte de nombreux systèmes cellulaires sensibles, la mise au point des cultures de cellules en lignée continue, vont permettre d'étendre le procédé et d'en faire une technique très répandue.

C'est ainsi que plusieurs chercheurs, à partir de 1951, en étudiant les virus poliomyélitiques en cultures de tissus,

découvrent de nouveaux agents cytopathogènes qui ne sont pathogènes pour aucun animal, qui ne cultivent pas en œuf embryonné, et qui ne sont pas neutralisés par les antisérums poliomyélitiques et Coxsackie.

Il faut citer ici les travaux de Robbins et coll. en 1951 (315), de Riordan et coll. en 1952 (312), de Melnick et coll. en 1952 et 1953 (246-244), de Steigman et coll. en 1953 (352-353), de Duncan et coll. en 1954 (74), de Kibrick et coll. (179) et de Sabin (in Vivell 385).

La signification de ces virus demeure inconnue. Ces virus « en quête de maladie » sont appelés « Virus orphelins » (Melnick, 236). La plupart du temps, à cette époque, on les isole chez des sujets suspects de poliomyélite; mais on remarque que le pourcentage d'isolement est beaucoup plus élevé chez les sujets atteints de poliomyélite « non paralytique » (Melnick, 237; Duncan et coll., 75-76; Shelokov, 342).

On suspecte déjà le rôle pathogène des virus orphelins dans ces méningites abactériennes (Vivell, 385; Duncan et coll., 75-76).

Par ailleurs, Ramos Alvarez et Sabin (303) en 1954 trouvent des agents cytopathogènes analogues dans des selles d'enfants sains, ou virus « H E » (human enteric).

En novembre 1955, un Comité (42) est chargé spécialement d'étudier ces virus nouveaux. Ils reçoivent alors le nom de virus ECHO: Enteric Cytopathogenic Human Orphan-viruses. Ils groupent 13 types antigéniques différents.

*Deuxième étape.* A partir de cette date, les recherches se sont multipliées.

Elles ont précisé *le rôle pathogène des virus ECHO.* Les auteurs ont insisté sur la difficulté d'attribuer avec certitude un rôle pathogène à ces virus, sur la prudence qu'il faut observer, et la nécessité d'appliquer des règles strictes de diagnostic.

Grâce à l'étude de cas sporadiques, mais surtout de nombreuses infections épidémiques, la responsabilité des virus ECHO fut cependant affirmée dans diverses maladies: méningites abactériennes, syndromes neurologiques, exanthèmes, gastro-entérites infantiles, affections respiratoires. Nous verrons le détail de ces travaux dans le chapitre clinique.

Des enquêtes virologiques et sérologiques, menées parmi des sujets sains, ont permis d'apprécier l'importante *diffusion de ces virus dans l'espèce humaine.* Ramos Alvarez (304), Horstmann (149), Honig et coll. (148), Hammon et coll. (131-132).

*Les caractères biologiques* des virus ECHO ont été analysés et confrontés avec ceux des autres virus; l'étude des virus ECHO a fait apparaître leur *étroite parenté avec les virus poliomyélitiques et Coxsackie.*

En 1957, ces trois groupes de virus ont été classés ensemble dans la famille des *Entérovirus.* Le Comité des virus ECHO a fait place au Comité des Entérovirus (43).

Cependant, la connaissance plus approfondie des entérovirus, la découverte de nouvelles souches différant des souches prototypes par certains caractères, la découverte de nouveaux types antigéniques difficiles à classer dans l'un de ces 3 groupes poliomyélitique, Coxsackie et ECHO, font actuellement vaciller leur classification. De plus, un nouveau groupe de virus se dessine, celui des Rhinovirus. Ces virus s'apparentent aux entérovirus, mais se multiplient dans le nez. Parmi eux se trouve le virus ECHO 28. (Taylor-Robinson, 365).

Dans ces conditions, certains membres du Comité des Entérovirus ont proposé de donner un numéro d'ordre à chacun des types, et de supprimer la distinction en 3 groupes différents. Cette proposition toutefois, n'a pas été acceptée jusqu'ici. (Melnick, 243; Comité des Entérovirus, 44).

Enfin, tout récemment, on a groupé sous le terme de « *Picornavirus* », des virus de petite taille (15 à 30 mMu), composés d'acide ribonucléique, résistant à l'éther (294).

Ce groupe comporte les *Picornavirus* d'origine humaine :

Entérovirus
Rhinovirus
non classés

et les *Picornavirus* des animaux inférieurs, parmi lesquels se trouvent les virus orphelins animaux.

Les progrès incessants de la virologie expliquent le caractère nécessairement provisoire de toute classification.

Le cadre même des virus ECHO, qui ont fait l'objet de ce travail, n'est pas définitif.

PREMIÈRE PARTIE

# Les Virus Echo : Étude biologique

Les virus ECHO appartiennent à la famille des Entérovirus, avec les virus poliomyélitiques et Coxsackie. Avant d'aborder l'étude biologique des virus ECHO, nous rappellerons les *principales propriétés des Entérovirus,* telles qu'elles ont été définies par le Comité des Entérovirus (44).

Les Entérovirus sont des habitants transitoires du tractus alimentaire, bien qu'ils puissent se trouver aussi dans le naso-pharynx. Leurs types antigéniques sont multiples, mais tous répondent aux propriétés suivantes:

taille de 28 millimicrons de diamètre environ,
noyau constitué d'acide ribonucléique,
résistance à l'éther,
stabilisation cationique à l'inactivation thermique.

Certaines souches produisent des lésions nerveuses chez les primates et les rongeurs; d'autres des lésions musculaires, pancréatiques et du tissu graisseux, chez le souriceau nouveau-né.

L'hôte varie beaucoup d'un type à l'autre, et même pour les différentes souches d'un même type.

La plupart des souches sont cytopathogènes pour les cellules de primates. Quelques-unes cependant n'ont pas pu, jusqu'ici, être cultivées en cultures de cellules.

Certains entérovirus possèdent des hémagglutinines spécifiques.

Un grand nombre d'entérovirus peuvent provoquer des maladies chez l'homme, qui ne sont pas spécifiques d'un

type de virus : plusieurs types sont responsables d'un même syndrome, et chaque type entraîne, selon les cas, des syndromes variés. Cependant, habituellement, l'infection reste inapparente, infraclinique. Les manifestations pathologiques sont plus fréquentes pour certains types d'entérovirus.

Les virus ECHO se distinguent des autres entérovirus par un certain nombre de caractères. Les cloisons, toutefois, nous l'avons dit, ne sont pas étanches ; nous devrons souligner plus d'une fois les liens étroits qui unissent les virus ECHO aux virus poliomyélitiques et Coxsackie. Nous verrons que la place de certains types n'est pas nettement déterminée dans un groupe ou dans l'autre.

## I — LES 29 SEROTYPES DU GROUPE DES VIRUS ECHO

Les différentes souches de virus ECHO ont été classées en 29 sérotypes numérotés de 1 à 29. Mais cette classification a subi divers remaniements.

*Le virus ECHO 10* a été séparé du groupe des virus ECHO par Sabin en 1959. Il s'en distingue, en effet, par des caractères physicochimiques différents, notamment par sa grande taille (60 à 90 mMu) et par un effet cytopathogène particulier, avec apparition dans les cellules de très nombreuses inclusions cytoplasmiques.

*Le virus ECHO 9* a successivement été classé de façon différente. La souche d'origine (souche Hill, isolée en Ohio par Ramos Alvarez et Sabin), non pathogène pour le souriceau nouveau-né, fut incorporée au groupe des virus ECHO. Puis des souches de virus ECHO 9, isolées ultérieurement, notamment en Europe occidentale, en 1956, se montrèrent capables de déterminer chez le souriceau nouveau-né une myosite analogue à celle que provoquent les virus Coxsackie du groupe A dans des conditions d'ailleurs très variables d'une souche à l'autre. Le virus ECHO 9 fut alors considéré comme un virus Coxsackie (Coxsackie

A 23). Actuellement, dans la nomenclature des entérovirus, la place du virus ECHO 9 - Coxsackie A 23 est maintenue dans le groupe des ECHO, parce qu'un certain nombre de souches appartenant à ce sérotype ne sont pas pathogènes pour le souriceau. De semblables variations dans le pouvoir pathogène s'observent aussi dans les groupes poliomyélite et Coxsackie ; en fait, on ne peut classer une souche selon le seul critère de son effet pathogène. Nous conserverons, dans cette étude, sa première dénomination.

*Le virus ECHO 8,* étroitement relié du point de vue antigénique au virus ECHO 1, vient d'être classé dans le même sérotype.

*Certains virus,* isolés à partir de sécrétions nasales chez des sujets atteints de « common cold » ont été groupés sous le nom de *rhinovirus :* parmi eux se trouve le virus ECHO 28 (ou J H 1 ou 2 060).

Actuellement, donc, le nombre des sérotypes de virus ECHO est de 27, si l'on retranche du groupe le virus ECHO 10, et si l'on réunit les sérotypes 1 et 8. D'autres souches, au moins 6, sont encore à l'étude. Elles attendent leur incorporation au groupe des virus ECHO.

## II — PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES

La plupart des propriétés physicochimiques des virus ECHO leur sont communes avec les autres entérovirus. Nous n'étudierons ici que les principales d'entre elles :

### Taille

Plusieurs méthodes permettent de préciser la taille des virus ECHO : filtration à travers des membranes gradocol de porosité déterminée et graduée, détermination des constantes de sédimentation à l'ultra-centrifugation, examen au microscope électronique de liquide viral concentré et purifié, détermination du pourcentage d'inactivation par certaines radiations : électrons de haute énergie, particules alpha et deuterons.

Par ultrafiltration, après calculs de correction, on met en évidence des dimensions de l'ordre de 25 à 29 mMu.

Par la méthode des radiations, on peut évaluer le diamètre de l'unité infectante à 26 mMu - et celui de l'antigène fixant le complément à 13 mMu.

## Résistance aux agents physiques et chimiques

Les entérovirus sont parmi les virus les plus stables et les plus résistants.

*Résistance à la chaleur :* Les virus ECHO sont, dans l'ensemble, plus sensibles à la chaleur que les virus poliomyélitiques. Mais des variations considérables existent d'une souche à l'autre. Certaines ont une résistance égale à celle des virus poliomyélitiques (ECHO 6), d'autres, plus fragiles, perdent 90 % de leur titre en 24 h, à 37°. Le temps de 1/2 vie s'étale entre 40 h (type 6) et 2 h (type 20). Celui du virus poliomyélitique de type 1 est de 48 h, dans les mêmes conditions expérimentales.

La résistance à la chaleur dépend en outre de la présence de cations dans le milieu, ainsi que nous le verrons.

*Conservation au froid :* La stabilité et la résistance des virus ECHO à basse température sont considérables. Ils résistent à — 20° pendant de longues périodes, sans baisse notable de leur titre ; seul le type 19, moins stable, doit être conservé à — 70°.

La stabilité à + 4° varie d'une souche à l'autre. Les types 7, 8 et 11 ne subissent pratiquement aucune baisse de leur titre infectant après 28 jours de conservation à + 4°, alors que les types 9 et (10) perdent graduellement leur activité.

Cette différence est encore plus marquée à la température ambiante (22° à 25°), et avec de basses concentrations de virus ; les types 7, 9 et (10) sont complètement inactivés en 24 h. alors que les types 8 et 11 résistent pendant plus d'une semaine.

*Stabilisation par les Cations :* Les ions $Mg^{++}$ $Ca^{++}$ et $Na^{+}$ protègent les virus ECHO et les autres entérovirus contre l'inactivation thermique. En présence de ces cations, les entérovirus ne subissent, pendant 1 heure à 50°, aucune diminution de leur titre infectieux. La sensibilité thermique des virus de l'herpès, de la vaccine, des adénovirus et du virus S V 40 est au contraire exagérée par la présence de cations divalents.

Plus précisément, à 50°, les ions $Ca^{++}$ et $Mg^{++}$, à concentration M, stabilisent les entérovirus pendant 1 à 3 heures. L'ion $Na^{+}$ à concentration 2 M ne protège pas plus d'une heure.

A 37°, les ions $Ca^{++}$ et $Mg^{++}$ à concentration M protègent pendant 3 jours.

*Les modifications du pH* entre 4 et 8,15 ont peu d'effet sur les entérovirus.

Ils paraissent sensibles *aux ultraviolets;* on a pu dresser la courbe d'inactivation du virus poliomyélitique par les rayons ultraviolets, en fonction du temps.

Ils sont inactivés par le *bombardement d'électrons* de haute énergie, de particules alpha, et de deuterons (le pourcentage d'inactivation est fonction de la taille des entérovirus, et permet ainsi de la mesurer).

*Résistance à l'Ether.* La résistance à l'éther est une propriété fondamentale de tous les entérovirus. Elle traduit l'absence de lipides libres. Ces virus résistent à une solution d'éther à 20 % pendant 18 h. à 4°.

*Résistance à divers agents chimiques.* La résistance des virus poliomyélitiques et Coxsackie à divers agents chimiques est bien connue. Seuls quelques types de virus ECHO ont fait l'objet d'une telle étude.

Ces virus résistent à l'alcool, au phénol. Ils sont sensibles au formol, à l'iode, au chlore. On peut déterminer la quantité de chlore libre dans l'eau, nécessaire à leur inactivation. Ils sont sensibles également aux oxydants.

*Inhibition par la 2 (alpha-hydroxybenzyl)-benzimidazole.* La plupart des entérovirus sont inhibés par la 2 alpha-hydroxybenzyl-benzimidazole. Cependant les ECHO de type 22, 23 et 28, et certains Coxsackie A résistent à l'action de ce produit (Eggers et coll., 79).

*Résistance aux antibiotiques et aux substances antivirales.* Les virus ECHO résistent aux antibiotiques connus. Les nouveaux produits antiviraux n'ont pas été utilisés, à notre connaissance, contre les virus ECHO.

*La Xenalamine ou G 812* a peut-être une certaine action sur les entérovirus. D'après l'expérience du Service des Maladies Infectieuses du Docteur Gerbaut, son efficacité serait très limitée au cours de la poliomyélite.

*L'ABOB ou* $N_1N_1$ anhydro-bis (Beta hydroxyethyl) biguanide, récemment spécialisé sous le nom de *Virustat* a fait l'objet de nombreux travaux. Son efficacité paraît démontrée dans certaines maladies virales, notamment l'herpès, le zona, la varicelle, la grippe. Au cours de 3 méningites abactériennes d'origine virale très probable (début d'allure grippale - lymphocytose élevée, absence d'étiologie bactérienne...) le virustat semble avoir permis d'obtenir une guérison plus rapide (Warembourg et Ducloux (389).

Le virustat a été utilisé sans aucun succès au cours d'une épidémie de poliomyélite en Suède, en 1953 (Ström, 1959).

Le *5 fluoro-uracile et les dérivés halogénés de la desoxyuridine* agissent sur le métabolisme de l'acide desoxyribonucléique; ils n'ont par conséquent aucune action inhibitrice sur les entérovirus, constitués d'acide ribonucléique.

## III — CONSTITUTION CHIMIQUE

Les virus ECHO et les autres entérovirus sont, en effet, constitués par un acide ribonucléique et une capsule protéinique spécifique. Pour cette raison, ils sont détruits par la ribonucléase et résistent à la desoxyribonucléase.

Ils se colorent en rouge par l'acridine orange, en l'incorporant dans leur acide nucléique, comme on peut le démontrer au microscope de fluorescence (Mayor et coll., 233). Toutefois, cette constitution n'a pas été démontrée pour tous les virus ECHO.

*Les expériences de* Sprunt et coll. (348) utilisant divers entérovirus et, en particulier, 2 virus ECHO 1 et 8, ont montré que l'acide ribonucléique extrait à partir de ces virus possède un effet cytopathogène. Il provoque, en effet, la formation de plages sur les cultures de cellules humaines.

Ce pouvoir est inhibé par la ribonucléase, il n'est pas modifié par la desoxyribonucléase. Il est inférieur à celui du virus entier.

A partir des cultures de tissu infectées, on peut récupérer le virus complet. Il semble donc bien que l'acide ribonucléique dirige le métabolisme de la cellule de façon à lui faire reproduire, non seulement, l'acide ribonucléique spécifique, mais également la protéine hautement spécifique nécessaire pour la synthèse du virus originel complet.

Comme pour les autres entérovirus, la particule de virus ECHO est dépourvue de « lipides libres ».

### Structure des particules virales

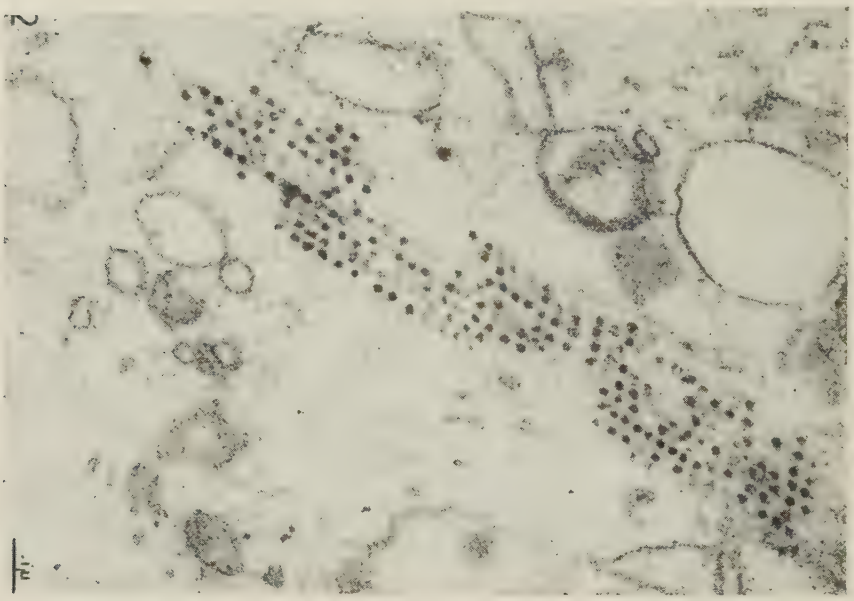
L'étude au microscope électronique de cristaux purifiés de virus ECHO (Hanzon, Philipson, in Rifkind et coll., 311) a révélé une structure ellipsoïde de 17 sur 22 mMu.

En culture de tissus, Rifkind et coll. (311) observent des particules virales de structure diverse. La plupart sont denses, serrées les unes contre les autres. D'autres sont représentées par une membrane d'environ 24 mMu entourant une zone de faible densité.

Duffy et coll. (72) ont étudié au microscope électronique des particules virales de virus ECHO 4, constituées d'une masse dense centrale, entourée d'une membrane; le dia-

mètre du nucléoïde central, qui serait plus petit que celui des autres virus ECHO, mesure environ 60 A.

Certains entérovirus ont été étudiés à un plus fort grossissement. Ils ont un type de symétrie cubique. Le virus poliomyélitique a, sans doute, la forme d'un isocaèdre.



Virus ECHO 9. Agrégat de particules virales intracytoplasmiques, au microscope électronique, grossissement 112.000 (Rifkind et coll., 311).

## IV — PROPRIETES BIOLOGIQUES

### Caractères culturaux

Les cultures cellulaires constituent la base irremplaçable de toute étude sur les virus ECHO. C'est dire l'intérêt qu'il faut prêter aux principaux caractères culturaux de ces virus.

Les cultures de tissus permettent non seulement l'isolement, mais aussi l'identification et le typage des souches de virus ECHO grâce à un travail patient et méthodique.

*Les cultures sensibles*

Deux types de culture de tissus sont utilisés:

— *des cultures de cellules en lignée continue,* indéfiniment reproduites par trypsinisation et repiquages successifs dans des milieux nutritifs appropriés, en tubes ou en flacons. Telles sont les cellules K B, les cellules HeLa, les cellules Hep 2;

— des cultures de cellules obtenues à partir d'*explants primaires,* c'est-à-dire provenant directement d'organes. Les cultures de ce type ne peuvent être repiquées, ou seulement un nombre de fois très limité.

Un tableau permet de comparer les cellules sensibles aux divers types d'entérovirus:

*Les cellules d'explants primaires Rh.* Les cellules provenant de singes Rhésus et, en particulier, les cellules rénales (R S), sont favorables à la multiplication de tous les entérovirus.

*Les cellules souches.* Les cellules Hep 2 ne permettent la culture d'aucun virus ECHO (mais de tous les virus poliomyélitiques et Coxsackie B). Les cellules K B et HeLa sont sensibles à quelques souches adaptées de virus ECHO.

*Les cellules amniotiques humaines* sont sensibles à la plupart des entérovirus. Cependant les virus ECHO des types 4, 14, 15, 16, 17, 18, 20 et 27 poussent difficilement. Les types 22 et 23 ne poussent pas.

*Sur cellules de rein de singe Patas,* seuls peuvent se multiplier les types 7, 22, 23, 24, 25 et, irrégulièrement, les types 12 et 19.

La croissance différente des entérovirus dans ces systèmes cellulaires variés permet ainsi de reconnaître un virus ECHO, et dans certains cas, de prévoir son type. D'autres tissus humains peuvent encore être utilisés:

*Des cellules thyroïdiennes :* nous en verrons l'intérêt au chapitre du diagnostic biologique.

*Des fibroblastes* provenant de peau, d'utérus, de chorion, d'amygdales.

*Des cellules de reins humains fœtaux.*

Par contre, la plupart des souches ne se multiplient pas dans les cellules rénales de souris, de hamster, de chat, de chien, de lapin, de rongeurs.

### *L'effet cytopathogène*

*Aspect au microscope sans préparation.* Lorsque les souches sont inoculées dans des tubes ou des flacons contenant des cellules de rein de singe Rhésus, on observe tout d'abord des cellules arrondies, nettement distinctes de la nappe cellulaire saine. Ces cellules, plus réfringentes, deviennent de plus en plus nombreuses. Finalement, toutes les cellules sont lysées: il ne subsiste sur la paroi que quelques débris cellulaires.

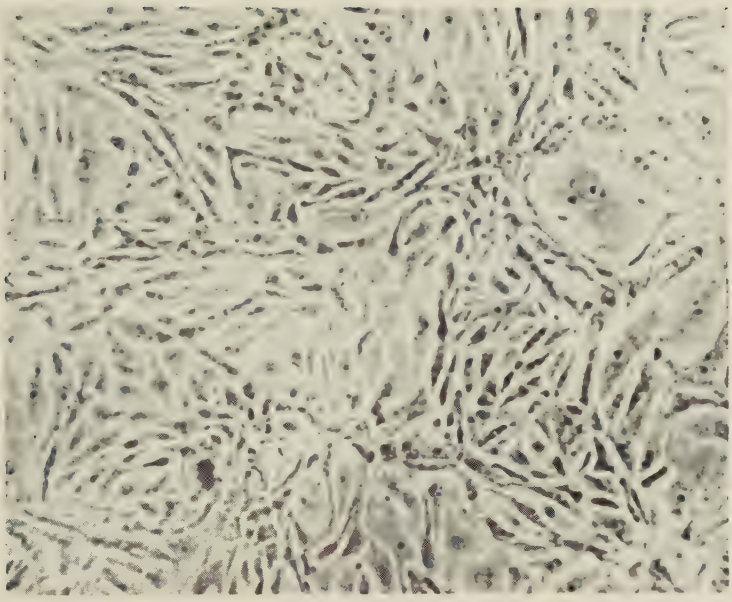
*Fixation et coloration à l'hémalun-éosine.* Lorsque les cellules ont été fixées à un stade précoce, on constate dans les cellules atteintes une masse cytoplasmique éosinophile qui refoule le noyau vers la périphérie de la cellule. Celui-ci devient pycnotique. La membrane nucléaire se plisse, et le noyau prend la forme d'un croissant. A un stade plus tardif de l'infection, on peut observer des granulations cytoplasmiques basophiles.

Dans le cas des types 22 et 23, l'aspect au microscope sans préparation est identique à celui que déterminent les autres types. Mais après coloration, on observe des lésions différentes: les premiers stades de dégénérescence cellulaire sont analogues. Puis surviennent des modifications nucléaires tardives particulières: le nucléole disparaît, la chromatine s'épaissit et se localise à la périphérie du noyau et, finalement, le noyau semble vidé de son contenu.

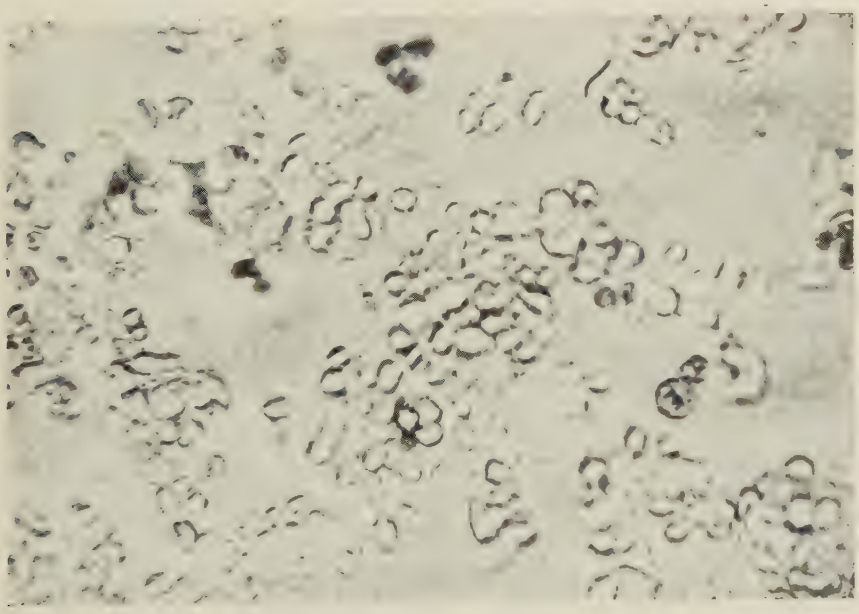
*Coloration à l'acridine orange.* La multiplication intracellulaire de certains entérovirus a été étudiée en présence

| VIRUS | | SOUCHE | Nombre de jours après l'innoculation | EFFET CYTHOPATHOGENE en culture de Tissus | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Cellules de Singe | | Cellules Humaines | |
| | | | | Rh | Patas | HAm | Hep. 2 |
| Polio type | 1 | Mahoney | 1 | + + + | + + + | + + + | + + + |
| | 2 | MEF 1 | 1 | + + + | + + + | + + + | + + |
| | 3 | Sankett | 1 | + + | + + | + + + | + |
| | | | | | | | |
| Cox type | B1 | Conn 5 | 3 | + + | + + + | + + + | + + + |
| | B2 | Ohio 1 | 4 | + | + + | + | ± |
| | B3 | Nancy | 2 | + + | + + + | + + + | + + |
| | B4 | Texas 13 | 2 | + + | + + + | + + + | + + |
| | B5 | Faulkner | 2 | + + | + + + | + + + | + + + |
| | B6 | P 22 19 | 2 | + + | + + + | + + + | + + |
| | A9 | Grigg | 2 | + + + | - | + + + | - |
| | | | | | | | |
| ECHO type | 1 | Farouk | 6 | + + + | - | + + + | - |
| | 2 | Caselis | 7 | + + + | - | + + + | - |
| | 3 | Morrisey | 4 | + + + | - | + + + | - |
| | 4 | Pesascek | 6 | + + + | - | ± | - |
| | 5 | Noyce | 2 | + + + | - | + | - |
| | 6 | D'Amori | 2 | + + + | - | + + + | - |
| | 7 | Wallace | 2 | + + + | + + | + + + | - |
| | 8 | Bryson | 2 | + + + | - | + + + | - |
| | 9 | Bourn | 1 | + + + | - | + + + | - |
| | 10 | Gregory | 2 | + + + | ± | + + + | - |
| | 11 | WB | 7 | + + | - | + + + | - |
| | 12 | Travis | 2 | + + + | ± | + + | - |
| | 13 | 11 - 4D | 2 | + + + | - | + + | - |
| | 14 | Tow | 4 | + + | - | ± | - |
| | 15 | CH - 96 - 51 | 4 | + + | - | ± | - |
| | 16 | Harrington | 4 | + + | - | ± | - |
| | 17 | CHHE - 290 | 2 | + + | - | ± | - |
| | 18 | Metcalf | 4 | + + + | - | ± | - |
| | 19 | Burke | 2 | + + + | ± | + + + | - |
| | 20 | JV - 1 | 4 | + + + | - | ± | - |
| | 21 | Farina | 4-7 | - | - | + + + | - |
| | 22 | Harris | 4 | + + | + + + | - | - |
| | 23 | Williamson | 4 | + + | + + + | - | - |
| | 24 | De Camp | 4 | + + + | + | + + + | - |
| | 25 | JV - 4 | 4 | + + + | + + | + + | - |
| | 26 | 11-3-6 | 4 | + + + | - | + + | - |
| | 27 | 1-36-4 | 4 | + + + | - | ± | - |
| | 28 | Bryant | 1 | - | - | + + + | - |

Sensibilité comparative des cellules de singe, et des cellules d'origine humaine, vis-à-vis des Enterovirus (d'après HSIUNG).



Culture de cellules épithéliales de rein de singe.
Examen direct, sans coloration, au microscope à contraste de phase.
(P. Lepine : Poliomyélite antérieure aigue. Etude expérimentale. - Enc. méd. chir., fasc. 8058 A 60 (6 - 1958).



Début d'effet cytopathogène de type entérovirus en culture cellulaire.
(Collection personnelle)

d'acridine orange. Le virus est décelé 3 heures après l'infection dans le cytoplasme. La coloration atteint son maximum d'intensité en 6 à 8 heures.

Le virus apparaît dans le cytoplasme des cellules infectées, coloré en rouge par l'acridine orange, sous l'aspect d'un réseau cristallin.

Dans le cas des virus 22 et 23, SHAVER et coll. (340) ont observé une modification de la fluorescence verte habituelle du noyau des cellules infectées, et de la fluorescence rouge-orange du nucléole: la fluorescence verte n'est plus retrouvée que dans les amas de chromatine et dans la membrane nucléaire épaissie. Le noyau apparaît vidé de son contenu. Il ne présente plus qu'une pâle fluorescence d'aspect réticulaire verdâtre.

*Aspect au microscope électronique.* L'examen au microscope électronique de cellules de rein de singe infectées par un virus ECHO 9, montre un noyau ratatiné, avec des bandes de chromatine marginée (RIFKIND et coll., 311). Des mitochondries, des gouttelettes lipidiques et des vacuoles sont visibles dans le cytoplasme. On peut, en outre, distinguer des rangées parallèles de particules virales, séparées l'une de l'autre par des filaments rectilignes de 2 à 5 mMu de diamètre, longs de quelques microns. Fréquemment, on aperçoit dans le cytoplasme adjacent des fibrilles de même taille, disposées sans ordre; des particules virales extra-cellulaires ressemblant aux particules intracytoplasmiques, disposées en rang serré de manière analogue, sont également retrouvées.

NUNEZ-MONTIEL (274) a pu étudier en détail l'effet cytopathogène des virus ECHO 6, 9 et 19 en cellules de rein de singe. Ils ont constaté trois stades successifs:

*un stade initial :* le noyau devient granuleux avec des condensations de chromatine le long de la membrane nucléaire; on voit dans le cytoplasme d'assez nombreuses vacuoles et vésicules claires.

*un stade intermédiaire :* vacuoles et vésicules sont nombreuses: les masses denses, de taille variable sont dispersées

dans le cytoplame; les mitochondries sont normales; le noyau pycnotique diminue de volume et se déplace vers la périphérie de la cellule.

*stade final :* le noyau est complètement détruit ou se réduit à une masse très dense près de la membrane cellulaire; le cytoplasme apparaît sans structure; les mitochondries, vésicules et masses denses disparaissent. C'est à ce moment que l'on voit les cristaux, constitués de particules, dont la taille est de l'ordre de 12,5 mMu à 16,5 mMu (ECHO 19), et de 13,2 mMu (ECHO 6), groupés en amas hexagonaux formant des angles de 75° à 105°. La distance entre 2 rangées de particules varie d'un cristal à l'autre et vaut à peu près une fois et demie la distance entre les particules.

D'autres particules, les unes plus petites (10 mMu), les autres plus grandes (20 à 50 mMu) et souvent isolées, ont également été observées; les premières seraient des granules de nucléoprotéines, les secondes pourraient être un produit de la destruction cellulaire.

### *Etude des plages*

La méthode des plages est une application à la virologie des techniques utilisées pour l'étude des bactériophages. Elle constitue un des exemples pratiques de ce parallélisme existant entre virus et bactériophages. En effet, de la connaissance de ces « parasites obligatoires » de la bactérie, découlent de très nombreux principes de virologie puisqu'un des caractères essentiels des virus est d'être « parasites obligatoires » de la cellule vivante.

C'est dans cet esprit que Dulbecco mit au point la méthode des plages en étudiant la multiplication du virus de l'encéphalomyélite équine en cellules d'embryon de poulet. Son principe consiste à remplacer le milieu liquide habituellement utilisé pour les cultures cellulaires par un milieu solide, empêchant ainsi la diffusion des particules virales dans le milieu.

La nappe cellulaire bien développée et préalablement infectée par un inoculum extrêmement faible, ne contenant que quelques particules virales, est recouverte par un mélange d'agar et de milieu nutritif, additionné de rouge neutre, qui se solidifie à la température ambiante. Après quelques jours d'incubation à 37°, des zones claires apparaissent au sein de la nappe cellulaire saine colorée en rose par le rouge neutre. Elles correspondent aux cellules lysées par la particule virale initiale et sa descendance, l'effet cytopathogène atteignant les cellules voisines par contact direct.

Appliquée aux entérovirus (Hsiung et Melnick, 154) la méthode des plages apporte de multiples enseignements:

elle fournit un titrage très précis du virus à étudier, par la numération des plages;

elle permet la séparation de deux virus différents lorsque ceux-ci étaient présents simultanément dans l'inoculum. De même, au sein d'une même souche, elle peut mettre en évidence et rendre possible l'isolement de mutants;

enfin dans le groupe des virus ECHO, l'aspect des plages n'est pas identique pour tous les types et permet ainsi une orientation lorsqu'il est étudié en rein de singe Rhésus. L'utilisation d'autres souches cellulaires (rein de singe Patas) en fonction de leur susceptibilité fournit des renseignements complémentaires.

Le type 1 et 8 (certaines souches 7, 12, 19) donne de petites plages nettes et claires en cellules Rhésus.

Les types 3, 4, 6, 11, 13, 14 à 18, 24 à 27 produisent des plages petites, à contours irréguliers et à centres flous où subsistent encore quelques cellules saines en rein de singe Rhésus.

Les types 7, 12 et 19 produisent de larges plages circulaires à centre clair en rein de singe Rhésus.

Les types 22 et 23 déterminent des plages petites irrégulières à la fois en rein de singe Rhésus et Patas.

L'aspect des plages, toutefois, comme pour d'autres virus, est sous la dépendance de nombreux facteurs:

temps d'incubation (leur date d'apparition est toujours plus tardive que celle des virus poliomyélitiques),

composition du milieu (elles sont plus petites et plus tardives avec du levulose. L'adjonction de magnésium au milieu augmente leur nombre et leur taille).

Ainsi non seulement la méthode des plages permet le titrage précis d'un virus ECHO, mais elle fournit encore une orientation pour le typage d'une souche.

## Pouvoir hémagglutinant

Certains types de virus ECHO possèdent le pouvoir d'agglutiner des hématies, de même que certains types de virus Coxsackie. Ce pouvoir hémagglutinant a été étudié par de nombreux auteurs au cours de ces dernières années et le mécanisme de l'hémagglutination, la nature des récepteurs, les différents types doués de ce pouvoir et les hématies sensibles sont actuellement précisés.

Le pouvoir hémagglutinant est en rapport avec les groupements sulfhydriles de la protéine virale (Philipson, 292). Les récepteurs cellulaires semblent de nature protéique et sont identiques pour les différents types de virus ECHO étudiés. L'hémagglutination s'effectue en deux étapes; la première est réversible, en particulier sous l'action de la chymotrypsine; la seconde, sous la dépendance de la température, n'est possible qu'avec des cellules intactes.

*Les virus ECHO de types 3, 7, 11, 12, 13, 19, 21* possèdent ce pouvoir hémagglutinant, cependant certaines souches, en particulier du type 7, peuvent faire exception.

Parmi les types 4, 6, 20, 22, 23, quelques souches seulement se sont révélées hémagglutinantes.

*Les hématies sensibles* sont essentiellement les hématies humaines du groupe O; cependant certains types sont capables d'hémagglutiner aussi les hématies de singe.

Lorsque le titre du pouvoir hémagglutinant est étudié en fonction de différents facteurs, on constate que l'hémagglutination est sous la dépendance du pH et de la température.

*La spécificité de type* de cette propriété peut être mise en évidence par la réaction d'inhibition de l'hémagglutination à l'aide d'immuns-sérums. Cependant, des réactions croisées peuvent s'observer, entre l'immun-sérum ECHO 7 et le virus ECHO 11, et entre l'immun-sérum 12 et le virus 7. Elles restent néanmoins discrètes.

2 sous-groupes peuvent être distingués, ce qui permet de simplifier le typage:

— le pouvoir hémagglutinant des virus ECHO 7 et 12 est insensible à la température. Il peut s'exercer sur les hématies de singe.

— le pouvoir hémagglutinant des autres types (3, 11, 13, 19, 21) est sensible aux variations thermiques. Il n'agit pas sur les hématies de singe.

## Pouvoir pathogène

Les virus ECHO ont été définis, à l'origine, par leur absence de pouvoir pathogène chez les différents animaux de laboratoire.

En fait, on a démontré par la suite que certaines souches de virus ECHO peuvent être pathogènes chez l'animal d'expérience mais il existe, pour un même type, des variations d'une souche à l'autre qui rendent difficile la systématisation.

### *Pouvoir pathogène du virus ECHO 9 chez le souriceau nouveau-né*

Nous avons rappelé les problèmes posés par la découverte de souches de virus ECHO 9 pathogènes pour le

souriceau nouveau-né: ECHO 9 ou Coxsackie A 23, la place de ce virus n'est pas nettement ni définitivement fixée.

Les souches de virus ECHO 9 pathogènes pour le souriceau nouveau-né acquièrent le plus souvent cette propriété après un ou plusieurs passages en culture de tissus. Les doses d'inoculation nécessaires sont très variables. L'animal présente des paralysies par atteinte musculaire analogues à celles que déterminent les Coxsackie A.

Des passages répétés de la souche, chez l'animal, peuvent exalter son pouvoir pathogène, par élévation du titre du virus, ou par sélection de variants pathogènes (Archetti-Felici, 7). Dans de rares cas, le virus ECHO 9 peut être isolé directement chez l'animal sans inoculation préalable en culture de tissus; parfois même, le virus ne peut être décelé en culture, et seuls son pouvoir pathogène et sa prolifération chez l'animal, permettent de l'isoler et de l'identifier.

Marinescu et coll. (225) ont étudié les effets de la cortisone sur l'injection de virus ECHO 9 chez des souris blanches adultes et nouveau-nés. L'inoculation de cette souche (après plusieurs passages en rein de singe et sur cellules embryonnaires humaines) déterminait par voie intra-musculaire, chez le souriceau nouveau-né, une myosite modérée. Chez l'adulte, par voie intra-péritonéale, elle provoquait l'apparition d'une hépatite discrète. L'administration de cortisone la veille de l'inoculation ou 3 jours après, diminua l'intensité des phénomènes inflammatoires et dégénératifs.

*Le pouvoir pathogène chez le singe*

On peut administrer des virus ECHO à diverses espèces de singes, par voie orale, intramusculaire, intraveineuse, intraspinale et intracérébrale.

*L'ingestion per os* de souches 2, 3, 4 et 6 par des chimpanzés a été suivie d'une maladie inapparente (excrétion

du virus dans la gorge et les selles; anticorps fixant le complément et neutralisants à des taux significatifs). Itoh et Melnick (159).

*L'inoculation intramusculaire* de souches prototypes de 1 à 13 chez des singes rhésus n'a provoqué aucune maladie. Les singes ont été sacrifiés après 30 jours. Ceux qui avaient reçu un virus ECHO de type 1, 2, 3, 4, 6 et 13 ont présenté quelques phénomènes d'infiltration et de dégénérescence neuronale, au niveau de la moelle, surtout au niveau des renflements cervical et lombaire. Wenner et Chin (396).

Un virus ECHO 9 (souche Miller) inoculé à 12 singes cynomolgus *par voie intramusculaire et intraveineuse,* a déterminé une fièvre transitoire dans 16,5 % des cas, une virémie dans 100 % des cas, des modifications du liquide céphalo-rachidien dans 25 %. En outre, le système nerveux central était le siège de lésions inflammatoires chez 70 % des animaux. Seulement chez 5 d'entre eux, on notait des lésions de la substance cérébrale et médullaire.

Un singe fut atteint en même temps de myocardite interstitielle et de péricardite.

Une augmentation des anticorps se manifesta chez tous les survivants. Lou et Wenner (214).

*Une souche de type 13* a été inoculée par *diverses voies* à des singes, sans qu'apparaisse aucun symptôme clinique. Mais chez 2 singes inoculés par voie intra-cérébrale, on trouvait des lésions du tronc cérébral à l'examen anatomo-pathologique 21 jours plus tard. Hammon et coll. (135).

*D'autres expériences* ont été faites chez des singes rhésus avec des souches de virus ECHO 4, 6 et 16. Les singes sont restés en parfaite santé. L'histologie n'a décelé aucune lésion. Pette et coll. (287).

C'est par voie intracérébrale également que furent injectées à des singes, des souches 6 et 16, par Arnold et Enders (9).

Des faiblesses musculaires apparurent, ainsi qu'une pleiocytose à mononucléaires dans le liquide céphalo-rachidien, tandis que le taux des anticorps augmentait dans le sérum.

Ainsi, il est possible de déterminer chez le singe une affection inapparente ou parfois symptomatique par inoculation de diverses souches de virus ECHO. Giovanardi et Bergamini (118) insistent sur l'aspect souvent pseudo-poliomyélitiques des lésions histologiques :

— infiltration interstitielle focale de la substance grise médullaire et du tronc cérébral par ECHO 7 et 8;

— zones circonscrites de dégénérescence neuronale et infiltration cellulaire de la moelle avec ECHO 17;

— neuronophagie et infiltration cellulaire du tractus lombaire de la moelle chez les singes inoculés par voie intramusculaire avec ECHO 1, 2, 3, 4, 6 et 13.

Nous avons insisté sur ces travaux. L'existence de lésions inapparentes du système nerveux central chez le singe à l'occasion d'une infection à virus ECHO, laisse prévoir en effet qu'il pourrait en être de même chez l'homme. Ces faits ouvrent d'intéressantes perspectives que nous envisagerons par la suite.

### *Expérimentation humaine*

L'absence d'une espèce animale régulièrement sensible aux infections à virus ECHO et la bénignité habituelle de ces maladies ont tout naturellement conduit à l'expérimentation humaine.

Nous rapporterons le détail de ces travaux dans l'étude clinique des infections à virus ECHO qu'ils viennent enrichir et compléter.

Ces expériences ont utilisé principalement des souches de virus responsables d'affections respiratoires bénignes

(ECHO 11 ou virus U ou ECHO 20, ECHO 28 ou virus J H ou 2 060) et parfois de diarrhée. L'administration se fait le plus souvent par voie nasale. L'étude clinique est complétée par la recherche du virus et des anticorps, éventuellement par l'inoculation de prélèvements chez une nouvelle « génération » de volontaires.

## V — LE POUVOIR ANTIGENIQUE

Les virus ECHO ont le pouvoir de provoquer l'apparition d'anticorps, les anticorps neutralisants, les anticorps déviant le complément, les anticorps inhibant l'hémagglutination.

On ne sait pas avec précision, à l'heure actuelle, *quelle est la fraction antigénique du virus*. Il est possible, dans certaines conditions, de dissocier le pouvoir infectant du virus et ses antigènes. Ainsi, dans le cas du virus ECHO 19, l'adsorption sur erythrocytes permet de dissocier la particule infectante et l'antigène fixant le complément. Cet antigène résiste à la chaleur et aux ultra-violets.

Le pouvoir infectant et l'hémagglutinine, au contraire, disparaissent ensemble du milieu infecté après adsorption sur erythrocytes. Ils sont détruits par la chaleur à 70° et les ultra-violets. Cependant, une certaine activité hémagglutinante persiste même lorsque le virus a perdu toute infectivité.

L'antigène fixant le complément correspondrait à un virus incomplet ou dégradé, plutôt qu'un antigène soluble libéré par un virus intact. L'hémagglutinine serait liée plus étroitement à la particule infectante (Fabiyi et Wenner, 91).

On sait d'ailleurs qu'un virus, pour être hémagglutinant, doit avoir un titre infectieux au moins égal à $10^5$/ml. Plus le titre infectieux du virus est élevé, plus son pouvoir hémagglutinant est également élevé. Cependant le parallélisme n'est pas absolu, ce qui montre bien qu'il n'y a pas

d'identité complète entre la particule infectante et l'hémagglutinine.

TABLEAU (Cas personnels)

| Souches de virus | Titre infectant | Titre hémagglutinant |
|---|---|---|
| 3 (prototype) ..... | $10^5$ | 1/64 |
| 7 (prototype) ..... | $10^7$ | 1/16 |
| 7 Bour ..... | $10^6$ | 1/16 |
| 7 Gratiant ..... | $10^6$ | 1/16 |
| 7 X. ..... | $10^6$ | 1/16 |
| 11 ..... | $10^6$ | 1/64 |
| 12 ..... | $10^6$ | 1/64 |
| 13 ..... | $10^7$ | 1/2 |
| 19 ..... | $10^6$ | 1/16 |
| 21 ..... | $10^3$ | 1/8 |

*Il n'y a pas d'antigène de groupe*, mais des antigènes de type. La faculté de produire des immuns-sérums neutralisants différents a permis de classer les souches de virus ECHO en *27 stérotypes distincts*. Certains sérotypes sont très faiblement antigéniques: c'est le cas du virus ECHO de type 4. Les antisérums d'animaux hyperimmunisés avec ces virus neutralisent faiblement ou ne neutralisent pas le virus homologue. Des techniques spéciales peuvent toutefois détecter la présence d'anticorps, en particulier la méthode des plages.

D'autre part, les souches d'un même type n'ont pas toutes la même activité antigénique. On peut ainsi décrire des souches « primes »; elles ne sont que faiblement neutralisées par l'antisérum de la souche prototype, mais l'antisérum dont elles déterminent la formation les neutralise, elles et la souche prototype, à des titres presque identiques. Ceci concerne en particulier le type 6. Certaines souches appartenant aux types 5, 7, 11 et 13 présentent seulement une réaction croisée partielle avec leur prototype respectif. Ces souches sont souvent mieux identifiées par la réaction

de déviation du complément. Après passage en cultures de tissus, les souches primes peuvent se modifier et devenir sensibles à tous les antisérums du type homologue.

*Il existe entre les différents types de virus ECHO des communautés antigéniques* expliquant l'existence de réactions croisées entre des souches d'un certain type, et des antisérums d'un autre type.

*En réaction de neutralisation,* l'importance des réactions croisées entre les types 1 et 8 a permis de les réunir dans un même sérotype. Une relation antigénique est également décelée par cette réaction, entre les types 1 et 12, les types 22 et 23 et, à un degré moindre, entre les types 11 et 19.

En outre, des réactions croisées entre les types 1 et 13 ont été attribuées pendant longtemps à une communauté antigénique entre ces types. En réalité, ces croisements s'expliquaient sans doute par l'emploi de souches mélangées: la souche prototype 13 serait un mélange du type 1 et du type 13.

*La réaction de déviation du complément* permet aussi de démontrer certaines relations antigéniques, notamment entre les types 1, 8, 12 et 13. On les met en évidence par inoculation d'un seul type à l'animal d'expérience; des anticorps apparaissent alors pour le type inoculé et, éventuellement, pour des types hétérologues.

Chez l'homme, d'autre part, il est fréquent de constater après une infection par un virus ECHO d'un type déterminé, des réactions croisées avec d'autres types. Ce fait ne peut être attribué nécessairement à une communauté antigénique entre ces différents types; il peut, en effet, s'agir de réaction anamnestique ou, parfois, d'une association. De telles réactions croisées ont été observées entre les types 4 d'une part, 6 et 9 d'autre part (Johnson et coll., 165). Des anticorps hétérotypiques de type 16 peuvent apparaître chez des sujets infectés avec des virus de types 6, 9 et 20. Des anticorps hétérotypiques de types 12 et 19 surviennent

après une infection par les types 4, 6, 9 et 11, et de façon moins nette, après une infection par le type 14 (Schmidt et coll., 333).

Des réactions croisées ont été signalées avec les virus Coxsackie et poliomyélitiques, en particulier entre le virus Coxsackie B 3 et l'antisérum ECHO 6, entre le virus ECHO 4 et l'antisérum Coxsackie B 4 (Sandford, Sulkin, 329). Des réactions croisées complexes ont été décelées par Halonen (116) entre divers types de virus ECHO et les Coxsackie B 1, 3, 4, 5 et par Hammon et coll. (133) entre les ECHO 1, 3, 4, 12, 16 et les poliovirus. Ces réactions croisées limitent beaucoup l'intérêt pratique de la déviation du complément dans le diagnostic des infections à virus ECHO.

*La réaction d'inhibition de l'hémagglutination* met aussi en évidence certaines parentés antigéniques, notamment entre le virus de type 11 et l'immun-sérum de type 7, entre le virus ECHO 7 et l'immun-sérum de type 12. Elles sont néanmoins discrètes.

*Il est difficile de préciser si les anticorps neutralisants, fixant le complément et hémagglutinants suivent une évolution parallèle.* Les documents précis manquent à ce sujet, en ce qui concerne les virus ECHO.

Nous avons, pour notre part, étudié 20 sérums de malades infectés par un virus hémagglutinant. D'une façon générale, les anticorps neutralisants et hémagglutinants existaient conjointement. Nous n'avons observé une dissociation que dans un seul cas: un sérum contenait des anticorps hémagglutinants au taux de 1/40e, mais pas d'anticorps neutralisants.

Quant au titre, il ne semble pas exister de parallélisme étroit entre ces deux types d'anticorps.

## CONCLUSIONS

Le groupe des virus ECHO comprend actuellement 27 sérotypes. Nous en avons étudié les principaux caractères, physico-chimiques, biologiques, antigéniques. Dans un but de simplification on peut, avec HSIUNG, grouper certains sérotypes en fonction de leurs propriétés. L'intérêt de cette classification est de permettre une orientation plus rapide vers un type déterminé (HSIUNG, 153).

*Le groupe A* comprend des virus qui poussent en cellules amniotiques humaines et en rein de singe, mais pas sur cellules de singe Patas.

Dans le sous-groupe $A_1$ sont classés les virus ECHO 1, 8 qui produisent en cellules Rhésus de petites plages nettes et claires.

Le sous-groupe $A_2$ comprend les virus ECHO de types 3, 6, 11, 13, 20, qui produisent en cellules Rhésus des plages petites, irrégulières et floues. Ils agglutinent les hématies humaines de type O à 8° et 25°, mais généralement pas à 37°. En outre, la production des plages et les propriétés hémagglutinantes varient d'une souche à l'autre d'un même type.

Le sous-groupe $A_3$ réunit les types 4, 14 à 18, 26 et 27. L'aspect des plages est analogue à celui du groupe précédent, mais ces virus ne sont pas hémagglutinants.

Le sous-groupe $A_4$ comprend les ECHO de types 2 et 5, qui ne produisent pas de plages dans les conditions habituelles et ne sont pas hémagglutinants.

*Le groupe B* comprend des virus qui poussent en cellules amniotiques, en cellules Rhésus et en cellules Patas.

Dans le sous-groupe $B_1$ sont classés les virus du type 7, 12 et 19: larges plages circulaires en cultures Rhésus. Hémagglutination des hématies humaines 0 à 8°, 25° et 37°.

Dans le sous-groupe $B_2$ se trouvent réunis les types 22 et 23: plages de taille moyenne, floues, en cellules Rhésus et Patas. Caractères distinctifs en cultures de tissus, tels que nous les avons décrits.

Le sous-groupe $B_3$ comprend les types 24 et 25, qui produisent de petites plages floues en cellules Rhésus.

*Le groupe H* réunit des virus qui ne poussent bien qu'en cultures de cellules humaines = ECHO 21.

Cette classification d'intérêt surtout pratique n'est pas absolue, bien entendu. Nous avons d'ailleurs souligné qu'on ne peut, en matière d'Entérovirus, élever des cloisons étanches d'un type ou d'un groupe à un autre.

Plusieurs souches sont actuellement en attente. Elles présentent les principaux caractères des entérovirus, mais sont distinctes des 59 sérotypes connus jusqu'ici.

Il faut pour conclure, souligner l'importance des caractères culturaux, du pouvoir hémagglutinant, et des propriétés antigéniques des virus ECHO. Ces caractères permettent d'une part l'isolement et l'identification des virus, d'autre part la mise en évidence d'anticorps spécifiques chez un sujet, à un taux croissant, témoignant d'une infection actuelle par un virus ECHO.

DEUXIÈME PARTIE

# Étude clinique des infections à Virus Echo

# INTRODUCTION

Multiplicité, absence de spécificité, tels sont les deux traits cliniques fondamentaux des infections à virus ECHO. A vrai dire, ces caractères leur sont communs avec d'autres entéro-viroses, mais dans aucune de celles-ci, ils ne sont aussi frappants.

Les virus ECHO peuvent déterminer des maladies variées. Le système nerveux, l'appareil digestif, la peau et les muqueuses, les voies respiratoires... sont tour à tour le lieu d'élection des principales manifestations cliniques. En fait, très souvent, la maladie se présente comme une affection multiforme touchant plusieurs tissus à la fois.

Aucun des tableaux cliniques réalisés n'est spécifique de ces virus. Contrairement aux virus poliomyélitiques et aux virus Coxsackie dont certaines manifestations sont caractéristiques, les virus ECHO ne provoquent aucune maladie qui leur soit propre. Ils réalisent des syndromes variés et non des affections nettement délimitées dans leur cadre clinique et étiologique.

Ces faits ont pour conséquence la difficulté, et même souvent l'impossibilité d'un diagnostic clinique certain. Le clinicien doit se contenter de présomptions, fondées sur un faisceau d'arguments cliniques et épidémiologiques. Mais, le dernier mot revient au virologue. C'est dire d'emblée l'importance du lien qui unit la clinique et la biologie dans l'étude de ces infections.

Nous décrirons successivement:

les infections du système nerveux:

méningites,
méningo-encéphalites et paralysies pseudo-poliomyélitiques;

les exanthèmes,
les gastro-entérites,
les infections respiratoires,
les « maladies mineures »
et quelques formes cliniques plus rares.

Nous rapporterons, dans chaque chapitre, les cas publiés et les résultats de notre expérience personnelle.

Nous nous en sommes tenus, pour nos observations personnelles, aux cas dont l'étiologie nous paraît certaine, grâce à une étude clinique, virologique et sérologique complète. Nous citerons simplement quelques autres cas, dont l'étiologie quoique probable n'est pas suffisamment démontrée.

# CHAPITRE I

## LES INFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX

Les virus ECHO peuvent déterminer des atteintes variées du système nerveux pour lequel ils manifestent une affinité comme les autres entérovirus.

Les lésions peuvent atteindre :

*les méninges :* donnant lieu à une méningite abactérienne ;

les différents étages de *l'encéphale,* soit de façon diffuse, réalisant le tableau d'une encéphalite aiguë sans focalisation, soit dans une zone plus limitée, déterminant en particulier des ataxies aiguës ;

*la moelle, le bulbe,* entraînant des paralysies diverses spinales et, rarement, bulbospinales ;

*les racines nerveuses :* donnant une polyradiculonévrite.

Ces manifestations n'ont pas toutes la même fréquence ni le même intérêt.

Les méningites revêtent une grande importance, du fait de leur relative fréquence. Mais les myélites et encéphalites — ou encéphalomyélites — bien que rares, sont les plus intéressantes sur le plan théorique. Elles confirment l'étroite parenté des entérovirus. Elles posent le problème de la pénétration et de la prolifération des entérovirus, singulièrement des virus ECHO, dans le système nerveux.

Nous décrirons successivement:

les syndromes méningés purs,
les méningo-encéphalites aiguës,
les formes paralytiques,
les atteintes bulbospinales pseudo-poliomyélitiques,
les polyradiculonévrites.

## MENINGITES ABACTERIENNES

Les méningites abactériennes, encore appelées méningites lymphocytaires, ou méningites à liquide clair, ou méningites aseptiques, représentent les manifestations les plus fréquentes et les plus répandues des infections à virus ECHO; elles en ont permis la découverte; elles ont aussi, à l'occasion de vastes épidémies, favorisé les études les plus nombreuses et les mieux documentées concernant ces virus.

Au point de vue clinique, elles ne présentent qu'une seule particularité: leur association fréquente avec un exanthème, d'une valeur diagnostique indéniable. Beaucoup moins habituelle, la présence de signes neurologiques témoignant d'une infection plus ou moins diffuse du névraxe pose des problèmes intéressants.

Les méningites abactériennes à virus ECHO peuvent survenir soit sous une forme épidémique, soit sous une forme sporadique. La forme épidémique est propre à certains types de virus ECHO, les types 4, 6, 9, 11 et 16. La forme sporadique, en revanche, peut être due à des types fort nombreux, dont la liste s'accroît chaque jour. Nous étudierons successivement les épidémies de méningites à virus ECHO décrites depuis une dizaine d'années, les cas sporadiques, et nous y joindrons nos expériences personnelles; nous dresserons ensuite un tableau clinique d'ensemble, tenant compte des variations entre les épidémies et les types de virus. Il faut encore souligner l'inégale valeur des travaux consacrés, dans divers pays, aux méningites à virus ECHO. Nous préciserons, pour chacun d'entre eux, sur quels arguments se fondait le diagnostic étiologique.

## Epidémies de méningites abactériennes à virus ECHO

### Epidémies de Méningites a virus ECHO 4

Les épidémies à virus ECHO 4 sont relativement rares. Plusieurs d'entre elles cependant ont été décrites depuis 1955 : aux Etats-Unis, en Europe, en Afrique du Sud, en Australie.

*Aux Etats-Unis :*

Lehan (202), Chin (39), Wenner (396) et leurs coll. : Epidémie de méningites abactériennes à Marshalltown, dans l'Iowa, en juillet-août 1955 : 200 cas de « poliomyélite non paralytique », dont 60 % environ de méningites et 40 % de « maladies mineures ». Isolement de 18 virus dans les selles de sujets atteints de méningite, 3 chez les sujets atteints de « maladies mineures », 2 parmi les sujets sains au contact ; tous ces virus identifiés comme du type ECHO 4. Augmentation significative du taux d'anticorps neutralisants spécifiques du virus ECHO 4, mise en évidence chez 12 malades, et 2 « contacts » ; chez 3 autres, taux élevé dès le premier prélèvement ; chez 8 autres, il est demeuré inférieur à 1/8 lors de la convalescence.

Le résultat négatif de la recherche de virus ECHO 4 dans 300 prélèvements systématiques chez des sujets sains, à la même époque, apporte une valeur supplémentaire à l'isolement de ce virus au cours de méningites abactériennes.

Hammon et coll. en 1958 (133) : 10 cas de méningite abactérienne provenant du Texas et des Philippines, avec isolement d'un virus ECHO 4 dans les selles de 4 sujets et mise en évidence d'anticorps spécifiques chez l'un d'eux ; chez un autre sujet fut isolé un Coxsackie B4.

Karzon et coll. (172) : épidémie de 124 cas de méningite abactérienne à Buffalo en 1956. Dans 66 % des cas, le virus ECHO 4 fut mis en évidence, dans 2 % un virus polio, dans 6 %, d'autres entérovirus. Le virus a été isolé à partir des selles (69 % des examens de selles), de la gorge (45 % des prélèvements pharyngés examinés), et du liquide céphalo-rachidien (26 % des échantillons). L'épidémie s'était propagée spécialement dans la population noire ; elle s'accompagnait de faiblesse musculaire transitoire dans 10 % des cas, de signes respiratoires dans 25 % des cas, de rash dans 3 cas. Il ne semble pas y avoir eu d'étude sérologique.

*En Afrique du Sud :*

Malherbe (223) : janvier-mars 1957, à Johannesbourg, 58 cas de méningite abactérienne chez des enfants. Parmi les 18 sujets examinés, 10 avaient dans leurs selles ou dans leur liquide céphalo-rachidien un virus ECHO 4 accompagné d'une augmentation des anticorps neutralisants dans 4 cas.

*En Australie :*

Forbes (100) : en 1956-57, épidémie à Melbourne de 263 cas de méningite abactérienne, chez des enfants et des adultes ; 124 sujets sur 217 examinés, recélaient un virus ECHO 4 dans les selles et parfois dans le liquide céphalo-rachidien. On n'a pu démontrer dans aucun cas une augmentation des anticorps neutralisants.

*En Europe :*

Des épidémies de méningites abactériennes à virus ECHO 4 ont été rapportées en Suède et en Suisse.

*En Suède:* Johnsson, 1956 (164-165) : épidémie de méningites associées dans la plupart des cas à un exanthème rubéoliforme, dans la ville de Sölvesborg et la province de Blékinge. Treize cas hospitalisés ont fait l'objet d'une étude plus complète : 12 méningites abactériennes, dont 8 avec exanthème, et 1 exanthème avec discrets signes méningés. Isolement chez les sujets malades de 8 virus ECHO 4 à partir des selles et de 2 liquides céphalo-rachidiens. On ne put mettre en évidence d'anticorps neutralisants spécifiques, mais une augmentation d'anticorps déviant le complément par le virus ECHO 4 dans le sérum de ces sujets.

*En Suisse:* von Krech (190), parmi 803 cas d'affections neurologiques diverses, en 1956, put mettre des virus en évidence dans 376 cas. Il y avait 83 ECHO, dont 28 ECHO 4. Ce nombre était nettement inférieur à celui des ECHO 9 et des Poliovirus isolés dans le même groupe.

Von Buser et coll. (35), en 1956, au cours d'une épidémie de 17 cas de poliomyélite, ont observé 6 méningites abactériennes accompagnées de 5 « maladies mineures » parmi les proches parents. Un ECHO 4 fut isolé dans les selles de 7 sujets. On n'a pas pu rechercher les anticorps neutralisants. Chez un malade atteint de méningite, on a constaté une parésie très discrète des membres supérieurs, chez un autre une parésie plus nette, mais transitoire (1 mois 1/2) des 4 membres.

## Epidémies de Méningites a virus ECHO 6

Les épidémies de méningites à virus ECHO 6 sont plus nombreuses. Elles groupent environ un millier de cas (Marcolongo, 224) décrits depuis 1952 aux Etats-Unis, au Canada, au Japon, en Union Soviétique et dans plusieurs pays d'Europe. La plupart du temps, le virus ECHO 6 n'est pas seul responsable de l'épidémie, mais on le trouve associé à d'autres virus ECHO ou d'autres entérovirus, plus rarement à des virus d'un autre groupe: oreillons, chorioméningite lymphocytaire, herpès, adénovirus (Marcolongo, 224).

### *Aux Etats-Unis :*

Habel et coll. (128), en 1952 et 1955, « poliomyélites non paralytiques ». Parmi 97 virus isolés (polio, Coxsackie, ECHO et non typés), découverte de 21 ECHO 6.

Meyer et coll. (250), pendant une période de 3 ans (1953-1956), au cours de 220 affections du système nerveux central présumées virales, isolement de 114 souches virales, dont 11 ECHO 6.

Crawford (in Marcolongo) (54) a publié en 1958 une statistique analogue.

Kibrick et coll. (177-179-180): études plus significatives: en 1954, au cours d'une épidémie de méningites abactériennes dans le Massachusetts, isolement de 69 virus en majorité des entérovirus, dont 40 ECHO 6. Pas d'étude sérologique de ces cas. Quelques parésies transitoires ont été notées au cours de l'épidémie.

Davis et Melnick (61-62): 2 épidémies survenues dans le Connecticut. La première en 1955, groupait des paralysies de type poliomyélitique et des méningites abactériennes. Parmi 45 cas de formes paralytiques, 1 ECHO 6 fut identifié, mais l'apparition conjointe d'anticorps poliomyélitiques évoquait une poliomyélite authentique. Parmi 137 cas de méningites (« poliomyélites non paralytiques »), 68 entérovirus isolés comprenaient 22 ECHO de type 6. On nota dans un certain nombre de cas des anticorps neutralisants. Au cours de la deuxième épidémie, en 1956, 9 des 30 entérovirus isolés furent identifiés comme des ECHO 6 (in Marcolongo).

Karzon et coll. (169-171-174-175), Winkelstein et coll. (405): importante épidémie de méningites abactériennes survenue à l'ouest

de l'état de New-York durant l'été 1955. Au cours de 156 cas de méningites abactériennes, on mit en évidence 92 ECHO 6 et quelques autres entérovirus. Une statistique ultérieure porta à 130 le nombre des cas où la responsabilité du virus ECHO 6 fut démontrée : chez 117 malades avec isolement de virus, souvent à partir de prélèvements divers pour chacun (selles, gorge, liquide céphalo-rachidien), chez 12 antres malades avec augmentation significative du taux des anticorps neutralisants, et chez un parent de malade avec isolement du virus. Dans un cas, un ECHO 6 a été isolé dans le liquide céphalo-rachidien et le pharynx, et un poliovirus de type 1 dans les selles.

On a signalé d'autres cas à la même époque dans d'autres régions de l'Etat de New-York : Kalter et Wehrle - Dalldorf (in Karzon communications personnelles) (174).

*En Europe :*

*En Suède:* Swedmyr et coll. (359), à Stockholm, en 1954, épidémie de 130 cas de méningites abactériennes. Isolement parmi d'autres entérovirus, de 34 ECHO 6. Dans 15 des 31 cas étudiés, augmentation significative du taux d'anticorps neutralisants. En revanche, on n'a trouvé que rarement le même virus chez des sujets non malades en contact.

Johnsson et coll. (166-167) dans la ville d'Eskilstuna, durant le printemps et l'été de 1954, épidémie de méningites.

Etude virologique de 77 sur 94 cas (40 enfants et 37 adultes). Chez 57 % d'entre eux, un ECHO 6 était présent, à côté de quelques Coxsackie et poliovirus, en faible pourcentage. Dans 3/4 des cas, augmentation du taux d'anticorps neutralisants.

*En Norvège:* Lahelle (194) décrit une épidémie survenue à Oslo en été-automne 1955. Isolement de 60 souches de virus (sur 98 sujets étudiés), dont 48 ECHO 6, et 12 virus poliomyélitiques. Au cours de la maladie, augmentation significative des anticorps neutralisants dans 13 cas sur 15, dont 3 cas avec isolement du virus dans le liquide céphalo-rachidien.

*En Suisse:* Wiesmann (400) : épidémie de 63 cas de méningites abactériennes en 1957. Isolement de 5 ECHO 6 parmi d'autres entérovirus.

*En Pologne:* Taytsch (366) : sur 109 cas de méningites a identifié 15 virus ECHO, dont 5 ECHO 9, et 3 ECHO 6. Augmentation chez quelques malades du taux des anticorps correspondants.

*En U.R.S.S. :*

Baroyan (15) a rapporté une épidémie de méningites abactériennes dans le « Primary territory » en 1958. Isolement d'une cinquantaine de virus ECHO, dont 3 ECHO 6; en outre, quelques poliovirus et quelques Coxsackie.

*Au Japon :*

Maekawa (222), en 1961, a réussi quelques isolements d'ECHO 6 au cours de méningites abactériennes.

*Au Canada :*

Clarke et coll. (41), à Toronto, en 1957, épidémie de 51 cas. Isolement d'entérovirus variés, avec nette prédominance d'ECHO 6 et 9. Augmentation significative des anticorps dans la plupart des cas.

Martineau et coll. (228), à Québec, en 1959, épidémie de poliomyélite. Au cours de méningites abactériennes et de « maladies mineures », mise en évidence de Coxsackie et de 19 virus ECHO, dont 5 ECHO 6.

*En Nouvelle-Guinée :*

Verlinde et coll. (383), Neeb (263), dans la région de Biak, en septembre 1958, affection fébrile dénommée « Biak fever », qui atteint 10 à 20 % de la population. Signes méningés fréquents mais frustes; association fréquente d'un exanthème fugace. Chez 5 malades, augmentation significative du taux des anticorps contre le virus ECHO 6; chez 4 autres, d'emblée un taux élevé de ces anticorps; chez deux autres, un taux élevé unique à la période de convalescence.

Donc responsabilité vraisemblable du virus ECHO 6 dans cette affection, malgré l'absence d'isolement du virus chez les malades.

## Epidémies de Méningites a virus ECHO 9 (*)

Les épidémies de méningites à virus ECHO 9 tiennent une place très importante parmi les atteintes nerveuses dues à ce groupe. Elles sont très fréquentes, répandues dans de nombreux pays : cette diffusion leur confère parfois un caractère pandémique. Le syndrome méningé offre peu

(*) ECHO 9 = Coxsackie $A_{23}$. Cf. chapitre précédent.

de particularités, cependant il faut souligner d'emblée son association assez caractéristique à un exanthème, plus fréquente que pour d'autres virus ECHO (notamment ECHO 4 et 6). On a pu parler de « Syndrome méningo-éruptif », de « maladie à virus ECHO 9 », tant la symptomatologie, au cours de certaines épidémies, a paru évocatrice.

Les principales épidémies de méningites à virus ECHO 9 ont atteint l'Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada) et l'Europe.

*En Europe :*

Quelques cas de méningites lymphocytaires épidémiques à virus ECHO 9 ont été décrits en 1955, et peut-être même plus tôt (Méningo-névraxite des Marches en 1945 - Parry et Good, en 1948, en Angleterre: in Nihoul-Quersin-Thiry (270). Mais c'est en 1956, pendant l'été et l'automne qu'une vaste épidémie se propagea dans la plupart des pays d'Europe occidentale.

La France fut curieusement épargnée, tandis qu'étaient touchés les pays voisins, Angleterre et Ecosse, Belgique, Hollande, Danemark, Islande, Norvège, Suède, Italie, Allemagne. La maladie atteignait surtout les enfants, mais aussi de nombreux adultes, particulièrement dans certaines régions. Une éruption était souvent associée au syndrome méningé. De l'avis même de la plupart des auteurs, le nombre des cas rapportés dans chaque publication demeura en général inférieur au nombre réel des personnes touchées par l'épidémie. Il y a eu quelques épidémies plus récentes en 1957, 1958.

*Angleterre et Ecosse:* Parry et Good (in 270) épisode de méningite abactérienne avec rash en 1948.

Mac Lean et Cameron (in Marcolongo 224), dans la région de Cambridge, en octobre-novembre 1955, épidémie de 11 cas de méningite lymphocytaire; isolement de 4 virus ECHO 9. Apparition d'anticorps chez 7 malades, sur les 11 malades examinés.

Garnett et coll. (106), Boissard et coll. (30): été 1955: épidémie de méningite dans le Suffolk. Elle concernait 132 sujets,

adultes et enfants. Isolement d'un ECHO 9 chez 8 d'entre eux. Taux d'anticorps significatif dans tous les cas étudiés.

A partir de 1956, plusieurs publications ont fait mention d'une affection nouvelle « Encephalite meningitis or poliomyelitis », « Nottingham meningitis », qui n'a pas été d'abord rattachée au virus ECHO 9.

Depuis lors, les observations se sont multipliées à travers l'Angleterre et l'Ecosse. On a pu mettre en évidence dans un grand nombre de cas le virus ECHO 9 (ou parfois un virus apparenté aux virus Coxsackie et au virus ECHO 9, sa place n'étant pas toujours nettement définie). On a pu aussi démontrer l'ascension des anticorps spécifiques au cours de la maladie.

Voici rapidement citées, les différentes publications relatives à cette période :

Rotem et coll. (320) : épidémie de Leicester en juillet 1956. Etude de 100 malades hospitalisés.

Tyrell et coll. (378) ; Tyrell et Snell (374) : épidémie de 85 cas à Sheffield en 1956.

Galpine et coll. (104) : épidémie de Coventry durant l'été 1956. Etude de 51 cas.

Jamieson et coll. (160) : épidémie d'Ecosse orientale entre juillet et novembre 1956 : étude de 32 cas.

Stones (354) et Lyle (216-217) : épidémie de Newton le Willow dans le Lancashire, de juillet à octobre 1956. Etude portant sur 152 malades.

*Belgique :* L'épidémie s'étendit également en Belgique, avec des caractères analogues, en été et en automne 1956.

Nihoul et coll. (270-271-272), Walcke et Nihoul (380) : épidémie de 254 cas prédominant dans la région de Ménin.

Decoux (63) : petite épidémie dans la région d'Amberloup.

Nameche (261) : épidémie dans la région de Bruxelles, associée d'ailleurs à des cas de poliomyélites authentiques.

*Hollande et Luxembourg :* Dekking, Verlinde, cit. in Nihoul et coll. (270-271).

Hofman, cit. in Hennessen (141).

*Suède:* Johnsson (164): 64 cas entre septembre 1956 et janvier 1957.

Wesslen et coll. (398): 162 cas dans le nord de la Suède au début de l'automne 1956.

Berglund et coll. (26): en août et en automne 1956, épidémie à 150 km au nord de Stockholm, autour de Gävle, 95 cas.

*Norvège:* Flugsrud et coll. (98): printemps 1957, petite épidémie de 13 cas sur la côte ouest de la Norvège.

*Danemark:* Godtfredsen et von Magnus (121): étude de 147 liquides céphalo-rachidiens de sujets hospitalisés pour méningite abactérienne. Isolement 21 fois d'un virus ECHO 9.

Trier (373): été et automne 1958, 30 cas à Herning.

*Islande:* Une épidémie décrite par Sigurdsson: in Tyrell (378).

*Suisse:* Krech et coll. (189 à 192).

Baumann et coll. (18-19).

Zbinden et coll. (411).

Schnyder, Krech et coll. (335) (in Marcolongo) (224).

Berger et coll. (25) (in Marcolongo) (224).

Ces auteurs ont fait connaître plusieurs foyers épidémiques: 150 cas dans la région d'Aarau en 1956 (Baumann); 72 cas dans le Canton de Berne de la fin de juillet au début d'octobre 1957 (Zbinden); 96 cas à l'hôpital de Lucerne de mai 1956 à mai 1957 (Schnyder et coll.); 67 cas à l'Hôpital infantile de Bâle en 1958.

Krech, de 1955 à 1958, sur 899 virus isolés au cours d'affections neurologiques diverses, identifia 511 poliovirus et 181 virus ECHO. Le type 9 était nettement prédominant.

*Allemagne:* plusieurs statistiques incomplètes, ne comportant pas d'étude virologique, ont été publiées en 1956 (Odental - 275). Mais quelques auteurs ont apporté des enquêtes solides:

Hennessen (140-141): isolement de 55 virus ECHO 9 parmi de nombreux cas de méningites abactériennes (plus de 1 000).

Lennartz et coll. (205), Sauthoff et Mittelstrass (330): plusieurs cas analogues.

Von Olderhausen (277): une épidémie de 75 cas à Berlin, en été et en automne 1956. Mais pas d'étude virologique.

Dietrich (64 : 25 cas dans la région de Marbourg.

Emmrich (83) (in Marcolongo - 224) : 3 à 4 000 cas à Magdebourg, dont 1 085 étaient certainement dus à un virus ECHO 9.

*Italie :* Une épidémie de méningonévraxite, à la fin de 1945, survint dans la région des Marches. Pas d'étude virologique ni sérologique, mais beaucoup d'analogies avec des épidémies d'autres pays d'Europe, notamment l'Angleterre (Parry et Good in 270) et avec l'épidémie de 1955 qui éclata dans la même région (Marcolongo, 224). En effet, une nouvelle épidémie se répandit en 1955 dans la région d'Ancône et d'autres localités des Marches. Le syndrome méningé s'accompagnait dans 22 % des cas de signes de névraxite.

Archetti et Felici (6) ont pu mettre en évidence dans des prélèvements variés 133 virus qui, d'abord considérés comme des Coxsackie A, furent classés ensuite comme virus ECHO 9 (Comité des Entérovirus - 43 ; Melnick, Sabin, 248).

Des cas analogues ont été rapportés dans la région de Pise, en Romagne, en Vénétie.

*Pologne :* Nous avons déjà cité Taytsch (366) qui, au cours de 109 méningites lymphocytaires, isola 5 virus ECHO 9, à côté d'autres entérovirus.

*En U.R.S.S. :*

Baroyan (15), à la même époque, mit en évidence quelques virus ECHO 9 au cours de méningites abactériennes, en même temps que divers entérovirus.

*Amérique du Nord :*

L'Amérique du Nord a été le siège de plusieurs épidémies importantes.

*Canada :* Clarke et coll. (41) : Toronto, 1957 : 51 cas de méningites.

Divers entérovirus en cause, en particulier ECHO 9 dans 4 cas accompagnés d'exanthème.

Mac Lean et coll. (220) : Toronto 1956-57. Nette prédominance d'ECHO 9, contrastant avec celle d'autres entérovirus pendant les autres années.

Faulkner et coll. (92), Sultanian et Rhodes (358) : 115 cas de méningites chez des enfants hospitalisés. D'autres sujets, en particulier des adultes, furent traités à domicile. Un rash fut noté dans 43 % des cas.

Davies et coll. (60) : Terre-Neuve, 1957 : 1 000 cas dont 44 hospitalisés.

Mac Leod et coll. (221). Provinces maritimes du Canada, été 1957 : isolement de 40 ECHO 9, parmi d'autres entérovirus, au cours d'une épidémie de 141 cas.

*Etats-Unis :*

Dubin et coll. (71) : Connecticut, 1957.

Kleinman et coll. (185) (in Marcolongo 224) : épidémie dans le Minnesota 1957 : 688 méningites abactériennes de causes variées, dont 295 attribuées au virus ECHO 9.

Prince et coll. (299) : la même épidémie. Ont insisté sur l'importance de l'exanthème : 200 000 personnes furent atteintes d'exanthème dans la région de Minneapolis-Saint-Paul, et 400 000 pour tout l'Etat. Le syndrome méningé et l'exanthème coexistaient chez les malades, ou se manifestaient isolément.

Saint-Geme et coll. (326) : 13 cas d'exanthème au début de la même épidémie, d'abord isolés, puis mêlés à des cas de méningites.

Frothingham (103), puis Kibrick, Enders (180) : Boston, janvier 1958. Au syndrome méningé s'ajoutait souvent un exanthème, parfois pétéchial, souvent isolé.

Salomon et coll. (344) : Boston, été 1958 : 64 cas de méningites abactériennes dues en majorité à un ECHO 9.

Lepow et coll. (212-213) : Cleveland, 1957. Etude d'un groupe de 100 familles, soit 343 personnes ; 45 familles et 180 malades étaient atteints de syndromes méningés et d'exanthèmes en proportion variable. Mise en évidence du virus ECHO 9 dans un grand nombre de cas.

Sabin, Krumbiegel et Wigand (324) : été 1957, épidémie de Milwaukee (Wisconsin). Nous insisterons sur la description de ce travail très complet : l'étude clinique et épidémiologique portait sur 2 447 familles, soit 11 403 personnes, mais les auteurs ont évalué le nombre des sujets touchés à 40 000, dont 28 000 pour la cité même de Milwaukee. On a noté un rash dans 20 % des cas, mais chez 77 % des sujets au-dessous de 5 ans.

Oren et coll (278) : description d'une épidémie touchant 49 sujets d'une « réserve » d'Indiens Apaches, à l'Hôpital de Mescalero.

*Australie :*

Covernton et coll. (47) ; Miles et coll. (251) : Port-Augusta : Epidémie de méningites abactériennes. La responsabilité du virus ECHO 9 n'a pas été prouvée de façon sûre.

Cette longue énumération nécessaire des épidémies de méningites abactériennes à virus ECHO 9 montre l'extraordinaire diffusion de ce virus, sur lequel nous reviendrons, et l'importance des travaux qui lui ont été consacrés dans la plupart des pays.

### Epidémies de Méningites abactériennes a virus ECHO 16

Une seule épidémie de méningites abactériennes à virus ECHO 16 a été rapportée par Kibrick et coll. (179) en 1951, dans le Massachusetts.

Elle comportait 8 cas. Quelques virus furent identifiés comme appartenant au groupe ECHO 16.

### Epidémies de Méningites abactériennes a virus ECHO 11

Elvin-Lewis et Melnick (82) ont décrit une épidémie de méningites abactériennes atteignant 7 enfants et la mère de l'un d'eux. Ils ont isolé divers entérovirus chez les malades et les personnes vivant au contact : les virus ECHO 11 étaient en majorité. Mais aucune étude sérologique n'est venue confirmer ces résultats.

### Méningites abactériennes sporadiques provoquées par divers types de virus ECHO

Les types 4, 6, 9, 11, 16 peuvent être à l'origine non seulement de méningites épidémiques, mais aussi de cas sporadiques ou groupés en petites épidémies familiales.

Thivolet et coll. (370) ont ainsi étudié une petite épidémie familiale due au virus ECHO 9: 3 cas, une méningite abactérienne et 2 exanthèmes.

Drouhet (66) a rapporté l'isolement en 1958-1959 de 21 virus entériques chez des enfants, dont un cas de méningite lymphocytaire avec exanthème due au virus ECHO 9.

Citons encore les observations de:

Melvin (249).

Maekawa au Japon (222) (cas sporadique de méningite à ECHO 6).

Il faut y joindre 9 cas de méningites à ECHO 9, que nous avons observés à Nancy.

De nombreux autres types de virus ECHO ont été à l'origine de méningites sporadiques. Tantôt il s'agit de cas isolés, tantôt ils s'intègrent dans le cadre d'épidémies où le rôle prédominant est joué par d'autres entérovirus.

Nous citerons rapidement les principaux travaux:

ECHO 2

Kibrick et coll. (179), Crawford (54), in Marcolongo (224), Barron et coll. (16), Meyer et coll. (250), Sabin et coll. (324), Melnick (239), Thieffry et coll. (368).

ECHO 3

Hammon et coll. (133), Krech (191), Drouhet (68), Ormsbee et Bell (279).

ECHO 5

Davis et Melnick (61), Swedmyr (359), Melnick (in Marcolongo, 224).

ECHO 7

Habel et coll. (128), Swedmyr (359), Drouhet (68), Von Zeipel et Swedmyr (412), Taytsch (366), Baroyan (15), Thieffry et coll. (368).

Kleinman et coll. (187) ont plus récemment décrit 13 cas, dont 8 sont groupés dans une petite épidémie. La maladie a été contractée par des enfants à l'occasion d'un pique-nique en commun. On trou-

va *le virus ECHO 7* dans les selles de tous les enfants, et dans le liquide céphalo-rachidien de deux d'entre eux. On a pu démontrer une augmentation du taux d'anticorps spécifiques chez 7 malades.

ECHO 8

Habel (128).

ECHO 12

Voiculescu et coll. (387), Hammon et coll. (133).

ECHO 13

Hammon et coll. (133-135).

ECHO 14

Meyer et coll. (250), Kibrick et coll. (179), Sabin et coll. (324), Ormsbee et Bell (279), Dubin, Horstmann (71), Crawford et coll. (54) (in Marcolongo), Davis et Melnick (61), Melnick (239), Martineau et Lafontaine (228), Drouhet (68).

Nous en avons pour notre part isolé 2 cas, que nous décrirons plus loin.

ECHO 16

Sabin et coll. (324).

ECHO 18

Sabin et coll. (324), Eckert et coll. (77).

ECHO 19

Faulkner et Ozere (93).

ECHO 21

Kibrick (177), Melnick, Sabin (248).

ECHO 23

Jhala et coll. (161).

Il faut enfin signaler l'intéressant observation de Wright et coll. (408). Chez un enfant mongolien âgé de 10 mois, au cours d'une méningite, ces auteurs ont isolé dans le liquide céphalo-rachidien, en même temps, un virus ECHO 9 et un Hémophilus influenzae de type B. Pendant la même période, 37 méningites bactériennes et 111 méningites abactériennes furent observées. Aucun autre cas d'infection mixte ne fut mis en évidence.

Les auteurs ont discuté, sans pouvoir conclure, les raisons de cette association : coïncidence, ou action favorisante d'une infection sur l'autre ?

### Etude de nos cas personnels

Nous avons observé à Nancy *13 cas de méningites abactériennes à virus ECHO*. Onze ont fait l'objet d'une étude virologique et sérologique complète. Pour les 2 autres, l'isolement d'un virus ECHO 9 dans le liquide céphalo-rachidien rend très vraisemblable, malgré l'absence de preuve sérologique, la responsabilité de ce virus dans la maladie.

Nous n'avons pas constaté de franche épidémie. Les malades provenaient, 6 de Nancy et de ses environs proches, 1 de Pompey, 1 de Dieulouard, 3 de Pont-à-Mousson, 1 de Chaumont.

Deux types de virus ECHO furent isolés: 9 (9 cas) et 14 (2 cas). 1 virus n'a pas été typé. Le dernier est un virus de type 14, croisé avec le type 2.

Chez aucun des sujets n'a été retrouvée la notion d'une maladie familiale; ou d'un contage possible.

Selon l'âge, les cas étaient répartis de la façon suivante:

1 enfant de 4 ans,
7 enfants de 5 à 9 ans,
3 enfants de 10 à 14 ans,
2 adultes de 21 et 22 ans.

5 étaient de sexe masculin, 8 de sexe féminin.

Nous avons résumé dans un tableau les principales caractéristiques de nos observations.

Au cours de *6 autres méningites abactériennes,* nous avons isolé un virus ECHO dans la gorge ou les selles. L'absence d'étude sérologique ne nous permet pas d'incriminer avec certitude le virus isolé. 3 observations étaient particulièrement intéressantes, l'une par la présence d'un herpès labial, une autre par son évolution biphasique, la troisième par l'apparition d'une éruption purpurique sur la nuque du malade.

### Tableau clinique des méningites à virus ECHO

Il nous a paru nécessaire, pour la clarté de l'exposé et surtout pour des raisons épidémiologiques, de classer les

épidémies et les cas sporadiques de méningites à virus ECHO selon le type du virus responsable. Mais sur le plan clinique, rien ne permet en pratique de soupçonner l'étiologie d'un type plutôt que d'un autre. Nous dresserons donc un tableau clinique général et synthétique des méningites à virus ECHO, en insistant sur quelques particularités propres à l'un ou à l'autre de ces virus, ou à certaines épidémies.

L'INCUBATION. — La durée de l'incubation est le plus souvent imprécise. Selon la majorité des auteurs, elle varie de 2 à 20 jours, avec une moyenne de 3 à 5 jours.

ODENTAL et WUNDER (275) ont pu chez 2 malades, la mesurer avec précision: 6 et 10 jours, respectivement.

Dans 2 cas d'infection accidentelle par un virus ECHO 9 au cours de manipulations dans un laboratoire, l'incubation dura 3 et 5 jours (HENNESSEN, 140; KRECH, 192).

LE DÉBUT de la maladie est en règle brutal ou tout au moins très rapide, en 24 à 48 heures. La fièvre monte à 38°-39°, elle s'accompagne de malaise général, d'irritabilité, de maux de gorge, de céphalées, de douleurs abdominales et musculaires. Parfois tous les symptômes cèdent en 1 ou 2 jours, pour réapparaître ensuite; cette évolution bi, et même triphasique, est particulièrement fréquente pour le virus ECHO 9. KLEINMANN et coll. (185), BAUMANN et coll. (19), SABIN et coll. (324), TYRELL et coll. (378).

Chez nos malades, la période de début durait moins de 48 heures dans presque tous les cas, et le plus souvent 24 heures environ. Dans un cas (Obs. 2, virus ECHO 9), une période prodromique de 15 jours, marquée par de l'asthénie, de l'anorexie, des céphalées, quelques vomissements, avait précédé le syndrome méningé: lui-même s'est installé en 2 temps avec une cédation transitoire de 3 jours avant l'éclosion franche de la maladie.

La période d'état

*La fièvre* est presque constante et modérée aux alentours de 38°-39° (Sabin, 324). Elle manquait dans un de nos cas. Elle ne dépassait 39° qu'une seule fois.

*Le syndrome méningé* est fruste, souvent incomplet; les céphalées en sont le signe le plus contant, presque aussi fréquentes que la fièvre, frontales, parfois occipitales ou diffuses, très intenses; elles peuvent s'accompagner de photophobie (4 de nos cas).

Les vomissements se rencontrent surtout chez l'enfant (60 à 80 % des cas), rarement remplacés par des nausées. Ils manquaient chez une seule de nos malades, une adulte âgée de 21 ans.

La constipation est inconstante. Parfois on observe de la diarrhée au début (Obs. 9).

A l'examen, la raideur de nuque apparaît discrète. Elle était constante et nette toutefois dans nos observations. Les signes de Kernig et de Brudzinski sont plus rares; ils manquaient chez 8 de nos malades.

On ne relève guère de variations importantes d'une épidémie à l'autre, dans la description du syndrome méningé. Il faut en souligner surtout la discrétion et l'inconstance.

*Les perturbations du liquide céphalo-rachidien* ont, en revanche, beaucoup plus de valeur, et permettent de poser le diagnostic de méningite abactérienne, même en l'absence de signes cliniques évidents. Elles comportent essentiellement une pleiocytose dont le chiffre atteint habituellement une valeur moyenne de 2 à 300 cellules par $mm^3$. Au cours des méningites à ECHO 9, toutefois, la pleiocytose peut atteindre un chiffre beaucoup plus élevé: Odental (275) a noté, dans un cas 8 000 cellules/$mm^3$. Cependant Sabin, durant l'épidémie de Milwaukee, n'a pas observé de valeur supérieure à 2 640. Dans la majorité des cas, le nombre des cellules se tenait aux alentours de 1 000/$mm^3$. Au début de la maladie, les polynucléaires prédominent souvent; dans une de nos observations, ils couvraient la lame, lors de

| | CLINIQUE | | LCR | | | | VIROLOGIE | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Date de début du syndrome mgé | Symptomes associés | Cellules | Albumine | Sucre | Chlor. | VIRUS | ANTICORPS ECHO |
| Obs. 1<br>D... Jean-Marie<br>22 ans | 16.9.60 | RAS | 100 | 0,48 | 0,77 | N | Selles 21.9.60<br>ECHO 9<br>Gorge = 0<br>LCR = 0 | 29.9.60 = 1/512<br>10.10.60 = 1/512 |
| Obs. 2<br>N... Dominique<br>14 ans | 24.7.60 | Aréflexie rotulienne<br>Courbe thermique biphasique<br>Dorsalgies | 264 | 0,25 | 0,64 | N | Selles 1.8.60<br>ECHO 9<br>Gorge = 0<br>LCR = 0 | 17.8.60 = 1/64<br>26.12.60 = 0 |
| Obs. 3<br>T... Nelly<br>8 ans | 28.5.60 | Hyporéflexie rotulienne droite | 500 | 0,45 | 0,76 | N | Selles 30.5.60<br>ECHO 14 | 8.7.60 = 1/32<br>27.12.61 0 |
| Obs. 4<br>K... Jeanne<br>5 ans | 20.5.60 | Pharyngite | 24 | 0,25 | 0,60 | N | Selles 21.5.60<br>ECHO 14 | 21.5.60 - 0<br>10.1.61 - 1/4 |
| Obs. 5<br>S... Martine<br>5 ans | 23.5.61 | Pharyngite | très nombreuses Poly. | 0,17 | | N | Selles 23.5.61<br>ECHO 9<br>Gorge 23.5.61<br>ECHO 9 | 24.5.61 = 1/8<br>13.6.61 = 1/512 |
| Obs. 6<br>D... Martine<br>5 ans | 9.10.61 | Augmentation transitoire de l'azotémie à 0,67 courbe thermique biphasique | 100 | 0,41 | 0,94 | N | Selles ) (11.10.61<br>Gorge )<br>ECHO 9 | 11.10.61 = 0<br>25.10.61 $\frac{1}{32}$ |
| Obs. 7<br>C... Patrick<br>13 ans | 10.10.61 | courbe thermique biphasique ; qq. râles bronchiques adénop. axillaires ; hyporéflexie | 45 Lympho | 0,20 | 0,85 | N | Selles ) (11.10.61<br>Gorge )<br>ECHO 9 | 11.10.61 - 0<br>25.10.61 > $\frac{1}{512}$ |
| Obs. 8<br>G... Patrice<br>4 ans | 24.6.61 | qq. râles bronchiques conjonctivite | 120 | 0,15 | 1 | N | Gorge 25.6.61<br>ECHO | 25.6.61 0<br>11.7.61 - $\frac{1}{128}$ |
| Obs. 9<br>G...Anne-Marie<br>9 ans | 6.7.61 | Diarrhée Pharyngite | 88 Lympho et poly | 0,12 | 0,72 | N | Gorge 8.7.61<br>ECHO 9 | 8.7.61 = 0<br>4.8.61 - $\frac{1}{256}$ |
| Obs. 10<br>I... Elise<br>8 ans | 22.8.61 | Adénop. s.max. et cervic. ; douleurs abdominales | 65 | 0,17 | 0,52 | N | Gorge 25.8.61<br>ECHO 9 | 25.8.61 = $\frac{1}{32}$<br>10.10.61 = $\frac{1}{128}$ |
| Obs. 11<br>M... Gérald<br>10 ans | 18.9.61 | Hyporéflexie rotulienne | 172 | 0,26 | 0,54 | N | Selles 25.9.61<br>ECHO 2 ou 14 | 22.9.61 = $\frac{1}{16}$<br>9.11.61 - $\frac{1}{128}$ |
| Obs. 12<br>S... François<br>6 ans 1/2 | 11.8.61 | RAS | 79 | 0,23 | 0,77 | N | LCR 14.8.61<br>Gorge<br>ECHO 9 | |
| Obs. 13<br>V... Jeanne<br>21 ans | 15.10.61 | RAS | 250 Lympho | 0,61 | 0,50 | N | LCR 17.10.61<br>Selles 19.10.61<br>ECHO | |

Méningites abactériennes - Cas personnels.

l'examen initial. Le diagnostic d'une méningite bactérienne peut alors se poser, mais l'intégrité des cellules permet de l'éliminer.

Les lymphocytes prévalent ensuite, au taux de 80 à 95 %. Le maximum de la pleiocytose se situe, en moyenne, au 6e jour. Elle peut persister pendant plusieurs semaines (Flugsrud, 98; Kibrick, Enders, 180).

L'élévation de l'albuminorachie est discrète et inconstante. Selon Sabin (324), à Milwaukee, elle atteignait, parfois, 0,50 g et ne dépassait pas 1,15 g par litre. Nous n'avons pas observé chez nos malades, de chiffre supérieur à 0,61 g.

La glycorrachie et la chlorurrachie ne sont pas modifiées.

*Les signes d'accompagnement* du syndrome méningé ont beaucoup plus d'intérêt. En effet, dans certains cas, ils confèrent au tableau clinique une note particulière qui permet d'orienter le diagnostic étiologique. Aucun symptôme n'est spécifique ni des virus ECHO en général, ni d'un type de virus ECHO. Ce que l'on observe plutôt, c'est la prédominance de certains symptômes au cours d'une épidémie dont l'allure clinique devient ainsi plus spécifique.

*Des douleurs* accompagnent souvent le syndrome méningé. Présentes dès la période d'invasion, elles peuvent persister plusieurs jours. Elles sont parfois diffuses, mal systématisées, banales (courbatures généralisées, dorsalgies, dans 2 de nos cas). Mais elles prennent ailleurs un caractère mieux défini : douleurs abdominales, surtout chez l'enfant. (15 % des malades observés par Tyrell et coll. (379) au cours d'une épidémie de méningites avec exanthème due au virus ECHO 9). Chez un de nos malades, elles étaient inaugurales et intenses.

Les myalgies sont encore plus frappantes surtout lors des méningites à virus ECHO 9. Ce fait n'est pas étonnant, si l'on considère que le virus ECHO 9 appartient en fait au groupe des virus Coxsackie. Nihoul et coll. (271) en ont souligné l'importance au cours de l'épidémie belge de 1956. Les auteurs italiens, au cours de l'épidémie de

méningo-névraxite des Marches, en 1956, ont insisté, eux aussi, sur ce symptôme. Ils ont relevé de discrètes altérations d'ordre anatomique et biochimique, après biopsie musculaire (Tangheroni et coll., 363 in Marcolongo). De nombreux auteurs ont rapporté des cas similaires, surtout lors d'épidémies à virus ECHO 9.

Des douleurs du type de la pleurodynie, ressemblant à celles de la maladie de Bornholm, ont aussi caractérisé, par leur fréquence, certaines épidémies: Karzon et coll. (175) ont noté ce symptôme chez 38 % des adultes, et seulement chez 5 % des sujets âgés de moins de 20 ans. Il s'agissait ici d'un virus ECHO 6.

D'autres observations en sont rapportées par Kibrick et coll. (179), (ECHO 6); Johnsson et coll. (165-167), (ECHO 4); Sabin (321), (ECHO 9).

*Une pharyngite* banale, érythémateuse, s'observe dans 30 à 50 % des cas, rarement accompagnée de catarrhe nasal, de conjonctivite, parfois de toux. Nous avons noté parmi nos malades, 3 pharyngites érythémateuses banales, et 1 conjonctivite fruste.

Au cours de l'épidémie de Milwaukee (à ECHO 9 ou Coxsackie A 23), Sabin et coll. (324) ont décrit un enanthème particulier, fait de petits points jaunâtres ou grisâtres, de 1 à 3 mm de diamètre sur la muqueuse buccale, ou les piliers de l'amygdale. Tyrell et coll. (378) ont observé de petites lésions érosives de la muqueuse buccale. Cet exanthème est très proche de l'herpangine des infections à virus Coxsackie A.

*Une hépatomégalie* et une *splénomégalie* s'observent rarement, sauf lors de certaines épidémies. Une splénomégalie fut ainsi décelée chez 33 % des sujets atteints de « méningo-névraxite des Marches ».

*Les adénopathies* sont plus fréquentes, surtout chez l'enfant. Meyer et coll. (250), Kibrick et coll. (179) ont noté des adénopathies diffuses au cours de méningites à ECHO 6. Lors de l'épidémie à virus ECHO 9 qui sévit en Angle-

terre en 1956, Stones (354) a constaté des adénopathies cervicales postérieures dans plusieurs cas, axillaires dans 3 cas, inguinales dans 2 cas. Lyle (217) en a décelé chez 70 % des enfants et chez 30 % des adultes.

Un de nos malades avait des adénopathies axillaires, un autre des adénopathies sous-maxillaires et cervicales.

*Des signes d'atteinte rénale* apparaissent chez quelques malades atteints de méningites à virus ECHO. Dans 50 % des cas attribués avec certitude à un ECHO 9 lors de l'épidémie de Milwaukee, on a pu déceler une hématurie microscopique, dans 10 % des cas une discrète albuminurie, l'une et l'autre transitoires. Un de nos malades a présenté une élévation transitoire de l'azotémie à 0,67 g/l.

*Des signes cardiovasculaires* ont été décrits par quelques auteurs (Von Olderhausen, 277; Marcolongo, 224).

Ce sont essentiellement des altérations électriques qui intéressent la phase de repolarisation (aplatissement de l'onde T, sous-dénivellation de ST) et, moins souvent, des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire (Marcolongo, 224). Ces signes témoignent d'une atteinte myocardique discrète. Ils sont régressifs, au plus en quelques semaines.

*Des signes neurologiques* accompagnent parfois le syndrome méningé; le plus souvent il s'agit d'une simple torpeur, témoignant d'une discrète atteinte encéphalique, ou d'une diminution, voire d'une abolition des réflexes ostéo-tendineux, ou de faiblesses musculaires légères. Ces signes sont fugaces et transitoires. Ils sont observés par de très nombreux auteurs. Chez 3 de nos malades, nous avons constaté une hyporéflexie ostéo-tendineuse transitoire.

Des troubles neurologiques plus sérieux surviennent au cours de certaines méningites, et surtout des méningites à virus ECHO 9. Sabin et coll. (324) ont décrit des mouvements choréiformes, des syndromes ataxiques, des vertiges, un nystagmus; parfois ce sont des paralysies authen-

tique et durables, ou le tableau grave d'une méningo-encéphalite. Nous reviendrons sur cet important problème qui déborde le cadre des méningites.

Des modifications de l'électro-encéphalogramme, diffuses et non spécifiques, ont été rapportées par Von Olderhausen (277) chez 19 sujets sur 50 examinés. Des signes électriques en foyer sont apparus chez un malade de 18 ans atteint de convulsions avec troubles de la conscience pendant 2 jours.

*La présence d'un exanthème* accompagnant le syndrome méningé représente un bon signe d'orientation diagnostique en faveur des virus ECHO. Des cas nombreux en ont été décrits.

Le virus ECHO 4 en est parfois responsable lors de certaines épidémies. Le virus ECHO 6 est rarement en cause. Les méningites à virus ECHO 9, par contre, sont très souvent associées à un exanthème; celui-ci fait partie intégrante du tableau clinique.

Nous reviendrons sur les caractères de ces éruptions. Il suffit d'en souligner ici la fréquence et la valeur diagnostique. Cette fréquence varie d'ailleurs, de façon considérable, d'une épidémie à l'autre, comme nous le verrons.

Les modifications de *l'hémogramme* sont très inconstantes. On peut observer une leucocytose neutrophile (277), parfois une leucopénie avec neutropénie (277-26-324). Nous n'avons pas constaté chez nos malades, de modification notable de l'hémogramme.

### L'évolution

Elle est brève et bénigne.

La fièvre dure en moyenne 4 à 5 jours. Dans la plupart de nos observations, elle ne dépassait pas 2 à 4 jours. Les céphalées, les signes méningés s'estompent en quelques jours.

Plusieurs cas de rechute ont été signalés par Nihoul et coll. (271), Garnett et coll. (106), Malherbe et coll. (223), Thieffry et coll. (368); la rechute peut être unique,

ou double et même triple. Chaque épisode analogue au précédent lui succède après 5 à 10 jours d'accalmie. Une réapparition de l'exanthème peut accompagner la réascencion thermique (Kibrick et coll., 180).

Chez un de nos malades, un clocher thermique transitoire à 38°5, sans autre symptôme, fut observé 8 jours après l'épisode initial. Un état d'asthénie, de fatigue musculaire peut persister pendant plusieurs semaines, avec parfois des troubles psychiques chez l'enfant. Les travaux récents insistent sur l'importance des séquelles frustes décelées par un examen méthodique chez un grand nombre de malades, King, Karzon (182), Lepow et coll. (213).

Nous reviendrons sur ce sujet en étudiant les paralysies provoquées par les virus ECHO.

## CONCLUSION

Après avoir étudié les cas de méningite à virus ECHO rapportés dans la littérature, et nos cas personnels, nous avons tenté une synthèse; ces méningites ont, en effet, une expression clinique commune. Certes, il existe des variations d'un cas à l'autre, d'une épidémie à l'autre; elles ne sont en fait que des nuances cliniques; aucune n'est absolument spécifique d'un type de virus ou d'une épidémie particulière.

Ce tableau clinique commun des méningites à virus ECHO est en étroite parenté avec celui des autres méningites virales. Rien ne permet au clinicien de les distinguer avec certitude. Nous avons souligné la valeur d'un exanthème associé au syndrome méningé. Mais une telle association peut survenir aussi, quoique plus rarement, au cours des méningites à virus Coxsackie, ou même poliomyélitiques.

La notion d'une épidémie représente également un argument diagnostique de valeur; cependant plusieurs entérovirus peuvent s'associer et partager la responsabilité d'une épidémie de méningites abactériennes. Nous reviendrons sur ces notions au chapitre de l'épidémiologie.

## MENINGO-ENCEPHALITES AIGUES

Une atteinte encéphalique témoignant d'une diffusion de l'infection aux étages supérieurs du névraxe peut accompagner une méningite abactérienne.

On peut observer un état de torpeur, de convulsions (difficiles à distinguer, chez l'enfant jeune, de simples convulsions hyperthermiques). Sabin et coll. (324) ont décrit, au cours de l'épidémie de méningites abactériennes à Milwaukee, chez cinq malades, des troubles neurologiques variés: troubles de l'équilibre, nystagmus, mouvements choréiformes, troubles de la conscience, tous transitoires et sans gravité. Ils peuvent se présenter, soit sous la forme de syndromes focalisés, soit sous la forme d'une encéphalite aiguë sans signes de focalisation. Il n'est d'ailleurs pas toujours facile de classer avec précision les observations de la littérature.

L'épidémie de méningo-névraxite des Marches en 1955, fut marquée par l'association fréquente, au syndrome méningé, de phénomènes de névraxite (selon Marcolongo, 224: encéphalite dans 11 à 15 % des cas, myélite ou encéphalomyélite 5 à 13 %, polyradiculite 5 %).

Plus rares sont les *manifestations encéphaliques sporadiques* et isolées (ou dont la participation méningée reste au second plan du tableau clinique).

*Trois cas d'ataxie aiguë* imputables à un virus ECHO, ont été rapportés dans la littérature.

Mac Allister et coll. (219): chez un garçon de 5 ans, brusque refus de la marche, douleurs dans les jambes et le dos, accompagnées d'une somnolence. L'enfant fut hospitalisé au bout de 6 jours. Il présenta une démarche instable avec élargissement du polygone de sustentation, incoordination motrice, tremblement intentionnel, un syndrome méningé et une parésie du membre supérieur gauche et du sterno-cléido-mastoïdien gauche.

Dans les trois semaines qui suivirent, parésie et syndrome méningé régressèrent, mais l'ataxie et le tremblement persistaient. Ils étaient en voie de disparition, après 6 semaines d'évolution.

Un E.E.G. pratiqué 9 mois plus tard fut trouvé normal. Dans la gorge, le liquide céphalorachidien et dans les selles les trois pre-

miers jours, à trois reprises, on isola un virus ECHO 9. Dans le sérum, le taux des anticorps neutralisants s'éleva de moins d'1/4 à 1/128, celui des anticorps fixant le complément, de moins d'1/8 à 1/32. La réaction de déviation du complément était négative pour la poliomyélite, les oreillons et la chorioméningite lymphocytaire.

Thieffry et coll. (368) et Drouhet V. (66) : chez un enfant de 18 mois, ataxie aiguë statique, avec hypotonie. La ponction lombaire révélait 25 éléments par mm³. L'enfant guérit en 15 jours. Un virus ECHO 1 fut isolé dans les selles ; le sérum contenait des anticorps neutralisant ce virus, mais pas d'anticorps neutralisants, ni d'anticorps fixant le complément pour les virus poliomyélitiques. Ces constatations étaient les mêmes 6 mois plus tard.

Drouhet V (66) : cite un autre cas d'ataxie aiguë avec isolement d'un virus ECHO 7 et augmentation des anticorps correspondants dans le sérum.

*Des encéphalites aiguës diffuses*, à virus ECHO, ont été décrites par divers auteurs.

Thieffry et coll. (368), Martin (226) : chez un enfant de 9 ans, apparition en quelques jours d'un tableau de méningo-encéphalite avec coma, crises d'agitation, trismus, la guérison fut obtenue en 15 jours. Un virus ECHO 6 fut trouvé dans les selles au 13e jour de la maladie. Les examens sérologiques confirmèrent l'infection à virus ECHO, et l'absence d'anticorps poliomyélitiques.

Sanford et Sulkin (329) : méningo-encéphalite chez un homme de 48 ans avec paralysie faciale gauche et parésies des membres supérieurs. Une parésie des deux épaules persista pendant un an. Des anomalies transitoires de l'E.E.G. ont été notées. Un virus ECHO 9 a été isolé dans les selles, et l'on a décelé une augmentation conjointe des anticorps pour ce virus.

L'observation de Verlinde et coll. (382-384) est particulièrement intéressante.

Dans le bulbe d'un enfant de 8 ans mort en 24 heures d'un état fébrile et comateux, ces auteurs ont isolé un virus ECHO 9 auquel ils ont attribué la maladie, mais la preuve sérologique n'a pu être faite.

Or, Verlinde et coll. (384) et Pette et coll. (288) ont réussi par la suite à mettre en évidence à partir des mêmes prélèvements, non pas un, mais deux entérovirus : un ECHO 9 et un virus polio 3. La responsabilité exacte, respective, de ces deux virus, fut difficile à préciser, mais le virus ECHO 9 n'était pas seul responsable, sans aucun doute de la maladie.

D'autres observations, moins sûres, de méningo-encéphalites à virus ECHO appartiennent à Francis et Ceballos (101), Salomon (344), Von Olderhausen (277), Laforest (193), Trier (373), Lavillaureix (200).

## PARALYSIES PSEUDOPOLIOMYELITIQUES

Au cours d'épidémies de méningites abactériennes à virus ECHO, on a vu apparaître des paralysies diverses et, de ce fait, les auteurs ont affirmé l'existence de paralysies dues à ces virus. On connaît au reste, depuis longtemps, l'authenticité de paralysies avec atrophie provoquées par des virus Coxsackie.

L'étude critique de ces cas démontre, en fait, la difficulté d'établir avec certitude la responsabilité des virus ECHO: les virus poliomyélitiques sont beaucoup plus souvent responsables que les virus ECHO de paralysies. Or, l'association possible, au cours d'une même épidémie, et même chez le même sujet, de plusieurs entérovirus (nous reviendrons sur ce problème intéressant et complexe) rend indispensable le choix de critères de diagnostic rigoureux permettant de rattacher à tel ou tel virus divers troubles neurologiques. Plus particulièrement, pour attribuer le rôle pathogène à un virus ECHO, il faut non seulement prouver l'existence d'une infection concomitante par ce virus (isolement du virus et mise en évidence d'un taux croissant d'anticorps spécifiques), mais encore éliminer le rôle des virus poliomyélitiques.

Un certain nombre d'observations répondent à ces exigences et permettent d'affirmer avec certitude l'existence de paralysies et d'atteintes bulbospinales provoquées par les virus ECHO.

1° Nous avons retenu comme les plus valables les *observations suivantes :*

Karzon et coll. (171): trois cas de parésies au cours d'une épidémie de 24 méningites dues au virus ECHO 6.

— chez un malade : parésie des muscles antérieurs et postérieurs du cou, des muscles dorsaux supérieurs et inférieurs et du grand fessier des deux côtés ;

— chez deux autres : parésie transitoire des muscles antérieurs du cou. Elle a disparu lors d'un bilan pratiqué 7 mois plus tard. Un virus ECHO 6, et l'augmentation conjointe des anticorps spécifiques furent mis en évidence chez les trois malades. Il n'y a pas eu de modification significative des anticorps neutralisants anti-poliomyélitiques.

Dans une publication ultérieure (175) groupant 130 cas de méningites à virus ECHO 6, Karzon et coll. ont évalué à 39 % le nombre de malades atteints de parésies. C'était pour la plupart des parésies des muscles du cou ; chez 5 : des parésies des muscles dorsaux ou abdominaux ; chez 6 : des parésies des membres. Elles furent en général transitoires.

Enders (cit. in Rossi et coll. (319) : 12 cas de parésies légères avec isolement dans les selles de virus ECHO 6, et mise en évidence d'un taux croissant d'anticorps spécifiques. La recherche d'une poliomyélite est restée négative (dans tous les cas ?).

Hammon et coll. (131) : 3 cas de parésies dont ni l'intensité ni les caractères n'étaient précisés. Dans 2 cas, le virus ECHO 4 fut isolé, dans le troisième, le virus ECHO 16. Les anticorps spécifiques correspondants se montraient significatifs les trois fois. L'étude conjointe des anticorps poliomyélitiques était plus difficile à interpréter. Dans le premier cas (ECHO 4), on observait une élévation des anticorps neutralisant le virus poliomyélitique de type 3. Cette observation peut donc être considérée comme douteuse quand au rôle du virus ECHO.

Dans les autres cas, les anticorps neutralisants pour les virus poliomyélitiques ne s'étaient pas trouvés modifiés au cours de la maladie. Les anticorps fixant le complément par contre s'élevaient dans une des deux observations : mais on sait la possibilité de réactions croisées entre virus ECHO et poliovirus. L'absence d'isolement d'un virus poliomyélitique et l'absence d'ascension du taux des anticorps neutralisants paraissent des critères suffisants pour éliminer une infection poliomyélitique chez ces malades.

Kibrick et coll. (180) : au cours de l'épidémie de méningites à virus ECHO 6 dans le Massachusetts en 1954, 22 cas de parésies ou paralysies de gravité variable avec preuve virologique et sérologique, et recherche négative, chez quelques malades, des anticorps poliomyélitiques.

Sabin et coll. (324) : 3 cas de paralysies avec preuve virologique et sérologique, dues à un ECHO 9 :

— une parésie transitoire chez un enfant de 9 mois ;

— une parésie transitoire palatinopharyngée chez un enfant de 9 ans ;

— une atteinte des muscles de la hanche chez une femme de 20 ans.

Chez les deux derniers, la recherche de virus poliomyélitique dans les selles en présence d'antisérum ECHO 9 est restée négative.

Wiesmann et coll. (400) :

— un garçon de 14 ans présentait au décours d'une méningite abactérienne, des paralysies symétriques des membres inférieurs et des deux mains. Les paralysies ont persisté, quoique atténuées, au bout de 3 mois. Les examens virologiques ont mis en évidence, dans les selles, à plusieurs reprises, le virus ECHO 6, mais pas de virus poliomyélitique. Des anticorps spécifiques contre le virus isolé apparurent à un taux croissant, tandis que le taux des anticorps poliomyélitiques I et III (élevé) restait invariable.

— un malade de 19 ans présentait une méningite compliquée de paralysies graves bilatérales du quadriceps. Dans les selles, fut isolé, à plusieurs reprises, un virus ECHO non typé. Il existait dans le sérum des anticorps poliomyélitiques, mais l'évolution de leur taux ne fut pas contrôlé par des examens ultérieurs.

Berglund et coll. (26) : Deux cas de paralysies : paralysie faciale chez un garçon de 14 ans, paralysie transitoire de la jambe droite chez un enfant de 2 ans 1/2. Les examens virologiques et sérologiques permirent d'affirmer la responsabilité d'un ECHO 9 et d'éliminer celle des virus poliomyélitiques.

Gear et Measroch (107) : monoplégie persistant durant 3 semaines chez un enfant de 16 mois, avec preuves virologiques et sérologiques démontrant le rôle de l'ECHO 9.

Foley (99) : un cas bien étudié de paralysies chez une femme de 28 ans, au cours de l'épidémie de Boston, à ECHO 9, en 1958.

Le 18 août, apparurent des parésies du triceps et des muscles de préhension de la main, plus marquées du côté gauche.

Le 4 septembre, il s'y ajouta une parésie du membre inférieur droit avec difficultés de la marche et de la station debout.

Le 10 septembre, cette parésie disparut, celles des triceps et des mains régressèrent.

Le 7 octobre, la malade se plaignit de chutes répétées depuis quelques jours à cause d'une parésie du membre inférieur droit.

Un « testing musculaire » pratiqué 10 semaines plus tard montra une paralysie modérée.

— du grand fessier et du grand adducteur à droite ;

— des rotateurs externes du bras et du court extenseur du pouce, à droite. Le grand adducteur était le plus atteint (75 % de la normale).

Les réactions électriques ne révélaient aucun signe de dégénérescence neuronale.

A l'électromyographie : microvoltage au niveau du grand adducteur.

Un virus ECHO 9 fut isolé et des anticorps spécifiques découverts à un taux croissant dans le sérum. Par contre, on ne trouva pas d'anticorps neutralisants dans deux sérums successifs, pour les trois types de virus poliomyélitiques.

Sanford et Sulkin (329) : après une revue générale, ces auteurs ont rapporté quelques observations d'infection à virus ECHO, dont 3 avec parésies ou paralysies :

— chez une femme de 29 ans, les recherches sérologiques attestèrent du rôle de l'ECHO 6 dans l'apparition de parésies transitoires du biceps et du triceps droits, de l'extension-flexion du pied droit. Après une longue convalescence, persistait une atrophie de 2,5 cm du mollet droit.

— chez un homme de 48 ans, dans un tableau de méningo-encéphalite : paralysie faciale gauche, parésie du deltoïde droit, du biceps et du triceps droits, parésie de l'épaule gauche. Les parésies des deux épaules persistèrent durant un an. L'ECHO 9 fut isolé dans les selles. Le taux d'anticorps atteignait 1/160 à la phase aiguë. Il n'y avait pas d'anticorps poliomyélitiques dans le sérum.

— Ces auteurs ont également démontré chez un garçon de 6 ans une diplopie transitoire. Les anticorps neutralisants passèrent du taux de 1/40 à celui de 1/80 pour le virus ECHO 4 ; pas d'anticorps poliomyélitiques dans le sérum.

Le cas 2 nous paraît particulièrement démonstratif, car l'étude virologique et sérologique y était complète.

Rossi et coll. (319) : chez une fille de 8 ans, immunisée à deux reprises contre la poliomyélite (la 2e fois, 9 mois avant la maladie), parésie faciale gauche accompagnant un syndrome méningé discret ; présence d'un ECHO 9 dans les selles. Le taux des anticorps spécifiques passait de 1/8 à 1/256. Les autres réactions sérologiques, notamment celles de la poliomyélite, étaient négatives, ou faibles et stationnaires. Six semaines plus tard, la paralysie faciale avait complètement régressé.

Godtfredsen et coll. (122) : chez une fille de 12 ans, vaccinée contre la poliomyélite, parésie transitoire (disparue au bout d'un mois) des membres supérieurs avec diminution des réflexes ostéo-tendineux. L'ECHO 11 fut décelé dans le liquide céphalorachidien et

3 échantillons de selles successifs. Le rôle de ce virus fut confirmé par l'enquête sérologique.

Plager et coll. (295) : Syndrome méningé et paralysie nette des membres inférieurs et des muscles abdominaux du côté gauche, chez un homme de 28 ans. Au bout d'un an, il persistait une diminution de la force musculaire des membres inférieurs et des abdominaux gauches. L'infection à ECHO 9 fut établie (virus dans les selles, augmentation des anticorps neutralisants). On ne notait aucune modification du taux des anticorps poliomyélitiques.

Salvaggio et coll. (327) : au cours d'une épidémie de poliomyélites paralytiques en Campanie, en 1959, le rôle d'un poliovirus fut démontré dans 92 % des cas. Dans deux cas (3 %) un virus ECHO fut isolé, tandis que des anticorps spécifiques apparaissaient, dans le sérum, en l'absence de tout anticorps poliomyélitique chez ces sujets.

Dans deux autres cas, aucun virus ne fut isolé. Des anticorps à un taux assez élevé furent trouvés à la fois pour le virus ECHO 7 et pour un virus poliomyélitique : l'étiologie reste douteuse.

Thieffry et coll. (368) : paralysie parcellaire et fugace d'un membre chez un enfant de 3 ans 1/2. Rôle du virus ECHO 6 démontré.

D'autres observations moins précises ne fournissent pas la preuve certaine du rôle pathogène des virus ECHO :

Lyle (217) : 5 % d'atteinte névritique ou radiculaire chez 72 adultes, dont 6 cas particulièrement nets. La preuve virologique et sérologique n'a pas été faite dans tous les cas (ECHO 9).

Namèche (261) : 4 cas de parésies bénignes régressives avec isolement de virus ECHO 9 au cours d'une épidémie de 44 cas de méningites aseptiques. Le dosage des anticorps n'a pas été effectué.

Buser (35) : 3 cas de parésies transitoires au cours d'une épidémie de méningites aseptiques à ECHO 4. Pas d'étude sérologique.

Nihoul et coll. (271) : 5 cas avec phénomènes paralytiques divers au cours d'une épidémie de méningites à ECHO 9. Les auteurs n'éliminent pas formellement la possibilité d'une association du virus ECHO avec des virus poliomyélitiques, d'autant plus qu'une telle association est démontrée chez 7 malades pendant la même épidémie.

Citons encore les observations de Swedmyr (359), Saslaw (331), Odental (275), Von Olderhausen (276), Lavillaureix (200).

Enfin, les travaux de Wehrle et coll. (391) et ceux de Lepow (213) tendent à prouver que des signes déficitaires peuvent être décelés par le testing musculaire soigneux au cours d'un grand nombre de méningites aseptiques apparemment banales. C'est ainsi que

Wehrle, sur 57 cas de méningites abactériennes avec isolement de virus ECHO (surtout types 6 et 8, mais sans étude sérologique) a constaté 36 fois des parésies frustes. Parmi 7 malades examinés 7 mois plus tard, 5 avaient encore une atteinte discrète. Mais 9 malades atteints d'une infection à virus ECHO 6 et soumis à un testing musculaire deux ans après ont tous récupéré une force musculaire normale.

A la lumière de ces observations, on est en droit d'admettre le rôle du virus ECHO à l'origine de certains syndromes paralytiques. On pourrait, il est vrai, exiger des critères plus rigoureux encore, notamment la découverte du virus dans le système nerveux lui-même ou, tout au moins, dans le liquide céphalo-rachidien. En fait, même dans ce cas, on ne peut absolument exclure l'hypothèse d'une association avec un virus poliomyélitique, comme nous le verrons plus loin. En pratique, on peut considérer comme très probable, sinon comme scientifiquement démontré dans tous les cas, le rôle pathogène des virus ECHO dans ces observations.

### *Principaux caractères cliniques des paralysies à virus ECHO*

On peut ainsi décrire les principaux caractères des paralysies à virus ECHO:

elles s'installent au décours d'un épisode infectieux et, presque toujours, d'une méningite abactérienne. Parfois plusieurs épisodes se succèdent, et différents territoires sont touchés à quelques jours d'intervalle (Foley, 99);

ce sont des paralysies flasques, de type périphérique. L'état des réflexes ostéo-tendineux, toutefois, n'est souvent pas précisé;

des territoires variés peuvent être touchés: cou, membres le plus souvent, muscles dorsaux et abdominaux, paralysie faciale (Berglund (26), Sanford et Sulkin (329), Rossi (319), paralysies des oculo-moteurs (Sanford et Sulkin (329), paralysie palato-pharyngée (Sabin, 324). Rétention d'urine transitoire (16). Les paralysies des

membres prédominent dans la plupart des cas, sauf au cours de certaines épidémies (KARZON (171): paralysies des muscles du cou);

leur intensité est le plus souvent fruste; ce sont, en règle, des parésies plutôt que des paralysies, sauf dans quelques cas sévères (WIESMANN, 400).

L'évolution est presque toujours rapidement régressive, quelques semaines, à 2 ou 3 mois. Plusieurs cas, cependant, de paralysies durables sont décrits, notamment ceux de SANFORD et SULKIN (329) (dans un cas: plusieurs mois, avec atrophie résiduelle; persistance au bout d'un an dans un autre cas) et de PLAGER (295) (persistance au bout d'un an). Ces faits demeurent l'exception.

En conclusion, nous avons montré qu'il existe des paralysies authentiques à virus ECHO survenant le plus souvent au décours d'une méningite. Le tableau clinique est très analogue à celui de la poliomyélite mais l'atteinte paralytique est en général plus discrète et fugace. Seuls les examens de laboratoire permettent en fait d'éliminer la poliomyélite.

### ATTEINTES BULBOSPINALES PSEUDOPOLIOMYELITIQUES

STEIGMANN et coll. ont rapporté à quelques années d'intervalle, deux cas de « poliomyélites » bulbospinales mortelles, dont ils attribuent la responsabilité à des virus ECHO.

1° En 1952 (353), chez une petite fille de 2 ans et 4 mois, tableau brutal de méningite abactérienne; 48 heures plus tard, paralysies des membres inférieurs, puis du diaphragme et des intercostaux imposant la trachéotomie. On remarquait un discret rash maculaire sur la poitrine et l'abdomen. L'enfant mourut au 18e jour.

A l'examen nécropsique du système nerveux, furent décelées des lésions très proches de celles de la poliomyélite. Cependant, à partir de sections de moelle cervicale et lombaire, fut isolé un virus ECHO 2. Son inoculation intrathalamique au singe ne détermina pas de maladie poliomyélitique, mais provoqua l'apparition d'anticorps anti ECHO 2.

Certains auteurs contestèrent à l'époque la validité de cette observation en supposant qu'il s'agissait d'une poliomyélite authentique dont l'agent responsable n'avait pu être isolé, et que le virus ECHO avait été apporté dans le système nerveux central par voie sanguine.

2° Le deuxième cas publié par Steigmann et coll. (351) est très analogue. Il concerne une enfant de 2 ans, morte au cours d'une poliomyélite bulbospinale, après quelques semaines d'évolution.

Dans les selles de l'enfant, à son entrée, avait été isolé un virus ECHO 11. L'inoculation de sang en culture de tissus était restée négative. Le sérum prélevé à 1, 2, 5 semaines de l'admission ne contenait aucun anticorps antipoliomyélitique; mais des anticorps anti-ECHO 11 à un taux croissant de 1/8 à 1/256. Il n'y eut pas d'examen anatomique post mortem.

Cette observation, plus encore que la précédente, en raison de son étude sérologique, est très évocatrice du rôle d'un virus ECHO dans le tableau d'une « poliomyélite » bulbospinale.

## SYNDROME DE GUILLAIN ET BARRE

A notre connaissance, deux cas de syndrome de Guillain et Barré, dans la littérature, ont été attribués à un virus ECHO 6.

Karzon et coll. (175): au cours d'une épidémie de méningites à ECHO 6, étudiée par ces auteurs dans l'état de New-York en 1955, syndrome de Guillain et Barré chez un garçon de 15 ans. Un ECHO 6 isolé dans le tractus alimentaire et dans le liquide céphalo-rachidien.

Parker et coll. (282) rapportent un autre cas: chez un garçon de 10 ans, la maladie commença le 27 juillet 1959 par des maux de gorge avec gonflement du cou. Le 3 août apparurent de l'asthénie, des paresthésies des doigts et des orteils, une parésie du releveur de la paupière supérieure gauche puis de la droite. Il s'y ajouta, les jours suivants, une paralysie faciale bilatérale, une diminution globale et symétrique de la force musculaire des membres surtout proximale, avec aréflexie ostéo-tendineuse complète. Le 6 août, un syndrome de détresse respiratoire imposa la trachéotomie. Le malade fut traité par corticothérapie intensive durant 3 semaines. Une amélioration se dessina le 11 août, avec récupération progressive du

IX, du X, puis des autres nerfs crâniens. Le 24 août, il ne persistait que quelques paralysies localisées, résiduelles, des membres, et une paralysie du VI. Le 5 octobre, l'examen neurologique était entièrement normal.

Dans le liquide céphalorachidien, l'albuminorachie d'abord normale le 5 août atteignit le 29 août le taux de 1,45 g/l. Le taux des cellules était normal : 5/mm³.

Dans les selles et le liquide céphalorachidien, au début de l'hospitalisation, on avait isolé un virus ECHO 6. L'examen virologique du sang resta négatif.

Le taux des anticorps neutralisants, au cours de la maladie, passa de 1/4 à 1/8. Les taux d'anticorps herpétiques et poliomyélitiques restèrent bas.

Un point d'intérêt particulier réside dans le profil du protéinogramme chez ce malade : l'électrophorèse en effet décela une absence complète d'alpha-globulines et une baisse des gamma-globulines. Les auteurs évoquèrent le rôle possible de la corticothérapie dans ce phénomène. Mais ils soulevèrent une autre hypothèse : celle du rôle des globulines, autres que les gamma-globulines dans l'immunité virale. L'absence d'alpha-globulines pourrait expliquer chez cet enfant, la gravité particulière de l'infection par un virus ECHO.

Le rôle du virus ECHO 6 dans ces deux observations n'est pas absolument certain. Cependant la découverte du virus dans le liquide céphalo-rachidien le suggère avec vraisemblance.

## CONCLUSION

L'étude des infections du système nerveux par les virus ECHO conduit à décrire des syndromes très divers. Les méningites abactériennes sont les plus fréquentes, tantôt sporadiques, tantôt épidémiques. De nombreux types de virus ECHO sont responsables des formes sporadiques ; seuls les types 6, 4, 9, 11, 16 provoquent des épidémies. Il n'est pas impossible, du reste, que cette liste soit modifiée par la découverte de nouvelles épidémies provoquées par d'autres types de virus ECHO. La seule particularité clinique de ces méningites est leur association fréquente à un exanthème. Nous avons observé à Nancy 13 cas de méningites abactériennes : 9 avec isolement d'un virus ECHO 9, 3 avec isolement d'un virus ECHO 14 (plus un non typé). Nous n'avons constaté aucun exanthème associé.

Les méningo-encéphalites et les paralysies pseudo-poliomyélitiques sont plus rares. Quelques cas de méningo-encéphalites aiguës diffuses, quelques cas d'ataxie aiguë, ont été publiés. Quant aux paralysies, elles sont en règle frustes, transitoires. Les séquelles durables sont exceptionnelles. Une atteinte bulbo-spinale avec troubles respiratoires fut décrite chez 2 malades. Ces formes paralytiques sont en général attribuées d'abord à une poliomyélite. On ne peut affirmer le rôle d'un virus ECHO que si les examens virologiques et sérologiques éliminent formellement celui d'un virus poliomyélitique.

On ignore dans quelles conditions et sous l'influence de quels facteurs une atteinte neurologique plus ou moins diffuse peut se produire. Les études expérimentales ont montré que même en l'absence de tout symptôme, des lésions histologiques peuvent apparaître dans le système nerveux chez des singes inoculés par un virus ECHO. (Cf. chapitre précédent). Il est permis de se demander si des faits analogues ne surviennent pas chez l'homme. Certains auteurs ont même émis l'hypothèse que des lésions virales, silencieuses à l'origine, pouvaient constituer le point de départ d'une maladie chronique telle qu'une sclérose en plaques (GIOVANARDI, 118). Ces problèmes restent insolubles à l'heure actuelle.

## CHAPITRE II

### LES EXANTHEMES A VIRUS ECHO

Les virus ECHO sont responsables d'exanthèmes plus souvent que les autres entérovirus. Ce sont des éruptions variées, sans caractères propres. Ils peuvent ressembler à diverses maladies éruptives nettement définies. On parle ainsi d'exanthème morbilliforme, rubéoliforme ou, plus rarement, scarlatiniforme. Ils surviennent à tout âge, mais ils sont beaucoup plus fréquents chez l'enfant jeune.

Ils peuvent se manifester soit isolément, soit dans le cadre d'un autre syndrome, en association avec une méningite abactérienne. On peut ainsi décrire, avec MARCOLONGO, des formes primitives — sporadiques ou épidémiques — qui posent le problème diagnostique d'un exanthème isolé, et des formes secondaires, ou associées à une méningite dont le diagnostic est en général plus facile.

Les deux aspects les mieux individualisés des exanthèmes à virus ECHO sont, d'une part *l'exanthème de Boston*, maladie exanthématique primitive, épidémique, due au virus ECHO 16, et le « *syndrome méningo-éruptif* », dû au virus ECHO 9 dans ses manifestations épidémiques les plus caractéristiques.

## EXANTHEMES PRIMITIFS

### Les cas sporadiques

Les cas sporadiques d'exanthèmes à virus ECHO sont certainement les moins bien définis, et les plus difficiles à identifier. Mais il est intéressant, pour le clinicien, d'en connaître l'existence. Il est possible, en effet, que les virus ECHO soient à l'origine d'un certain nombre d'exanthèmes infectieux communément rencontrés dans la première enfance et dont l'étiologie demeure bien souvent méconnue.

Les observations certaines d'exanthèmes à virus ECHO, toutefois, ne sont pas très nombreuses. Elles concernent des exanthèmes dus aux virus 1, 2, 4, 6, 9, 12, 14, 16, 18.

*ECHO 1:* 2 cas d'exanthèmes dus à un ECHO 1 rapportés par Lassen (198).

*ECHO 2:* quelques cas reconnus par Sabin (324) au cours de l'épidémie de méningites à ECHO 9, de Milwaukee, en 1956.

*ECHO 4:*

— 1 cas cité par Drouhet (66).

— 1 cas rapporté par Sanford et Sulkin (329): éruption rubéoliforme avec adénopathies auriculaires chez une femme de 22 ans. Les anticorps spécifiques anti ECHO 4 sont passés du taux de 1/40 à celui de 1/80 (mais aucun virus n'a été isolé).

*ECHO 6:*

— 2 cas rapportés par Sabin (321) dans une famille à Cincinnati en 1957. Chez un enfant de 17 mois apparut, après 3 jours de fièvre, un exanthème maculo papuleux qui s'étendit à tout le corps en 24 heures et persista 6 jours. Trois jours après cet enfant, son frère présenta un rash avec enanthème buccal.

— 1 exanthème rubéoliforme rapporté par Sanford et Sulkin (329): début autour du cou, jusqu'aux extrémités, et disparition au bout de 5 jours, chez une femme de 28 ans. Arthralgies avec raideur articulaire au niveau de plusieurs articulations dans les jours qui ont suivi l'éruption (doigts, poignets, genou et cuisse gauche).

Le taux des anticorps anti ECHO 6 au bout de 3 semaines était de 1/10.

Cette observation est discutable à cause du faible taux d'anticorps, et de l'absence d'isolement du virus.

*ECHO 14:* quelques cas rapportés par Sabin (324), comme pour ECHO 2.

*ECHO 16:* un cas sporadique, reconnu par Sabin (324) comme pour ECHO 2 et 14.

*ECHO 18:* Medearis et Kramer (234) ont décrit chez un enfant âgé de 3 semaines, une éruption érythémato-maculeuse diffuse, intense, apparue lors de la défervescence thermique après 2 jours de fièvre, s'accompagnant de selles fréquentes non diarrhéiques, et d'adénopathies cervicales et occipitales. Un frère de l'enfant présentait en même temps une éruption analogue.

Des prélèvements de selles au 6e jour, de gorge au 16e jour, et de sang au 13e et 20e jour, permirent d'identifier l'ECHO 18. Le taux des anticorps neutralisants passa de 0 à 1/256.

En outre, l'ECHO 18 fut isolé chez un enfant du voisinage qui avait présenté une maladie fébrile analogue avec rash.

## CAS PERSONNELS

A cette liste des cas sporadiques d'exanthèmes primitifs à virus ECHO, nous ajouterons *3 cas personnels:*

### *Observation I*

*P... Martine,* âgée de 4 mois et demi, présentait depuis quelques jours des troubles de l'humeur et de l'état général lorsqu'elle fut admise au Service de Médecine Infantile le 21-9-60, avec une fièvre à 40°, un exanthème morbilliforme, rosé, généralisé à l'ensemble des téguments. La gorge était à peine rouge, il n'y avait pas de signe de Köplick.

Il existait un discret larmoiement, des selles glaireuses, on ne trouvait aucune adénopathie. L'examen bactériologique des selles se révéla négatif. On administra 3 comprimés de Rovamycine pendant 2 jours.

La fièvre chuta en 24 h: quant à l'éruption, après une phase d'atténuation, elle devint à nouveau plus intense, le 23 septembre, pour disparaître 48 heures plus tard.

L'enfant était guérie le 27 septembre.

Dans les selles du 22-9-60, on isola le *virus ECHO 18;* la recherche des anticorps spécifiques neutralisants donna les taux suivants:

— Le 22-9-60: 1/32e

— Le 8-11-60: 1/256e

Il n'y avait pas d'anticorps poliomyélitiques dans le sérum.

La responsabilité de l'ECHO 18 paraît ici très probable. Cette observation rejoint celle de Medearis et Kramer.

*Observation 2*

*P... Laurence,* âgée de 3 mois, fut hospitalisée au Service des Maladies Infectieuses le 12 juillet 1960 pour Coqueluche.

Le 5 août 1960, elle présentait un clocher thermique à 39° accompagné d'une éruption morbilliforme touchant le tronc et les membres, et d'une diarrhée.

Examen O.R.L. négatif, culot des urines et V.S. normaux.

L'enfant fut traitée par Soframycine et sérum de Locke sous-cutané ; l'éruption disparut en 24 h ; la température chuta en 48 h.

L'enfant est sortie guérie le 1er septembre 1960.

L'examen bactériologique des selles était négatif. Dans les selles prélevées le 17-8-60, fut isolé le *virus ECHO 14.* Il fut retrouvé dans le prélèvement du 22-9-60. Le sérum prélevé le 25-9-60 contenait des anticorps neutralisants au taux de 1/256e.

On peut admettre, ici, qu'il s'agit bien d'un exanthème à virus ECHO 14.

*Observation 3*

*B... Georges,* âgé de 5 ans, fut adressé au Service des Maladies Infectieuses le 24-2-61 pour une rougeole : sa jeune sœur aurait fait une rougeole 3 semaines auparavant.

L'enfant était alors subfébrile depuis 3 jours, et la température atteignait encore 38,5°, lorsqu'apparurent sur la face et le tronc des maculo-papules rosées, de la taille d'un grain de riz, ou parfois plus petites, séparées par des intervalles de peau saine, et un discret catarrhe oculo-nasal, avec gorge rouge, mais pas de signe de Köplick.

Dans les gites sous-angulo-maxillaires et inguinaux, on décelait des adénopathies discrètes, mais la rate n'était pas augmentée de volume.

La radiographie pulmonaire était normale, le prélèvement de gorge négatif, de même que la réaction de Paul et Bunnel. En 24 h, chute de la fièvre et disparition de l'éruption.

Dans les selles de l'enfant, prélevées le 27-2-61, on a isolé *un virus ECHO de type 11.* Dans le sérum on a trouvé le 7 mars 1961, des anticorps neutralisants, au taux de 1/64. Le sérum prélevé le 21-9-61, ne contenait plus des anticorps neutralisants qu'au taux de 1/32.

Etant donné la notion d'un contage de rougeole, et malgré l'absence de signe de Köplick, on peut discuter la possibilité d'une rougeole authentique dans cette observation. On ne saurait affirmer à coup sûr le rôle du virus ECHO

11, d'autant plus qu'aucune observation d'exanthème à virus ECHO 11 n'a été publiée jusqu'ici, à notre connaissance.

Nous devons signaler trois autres cas d'exanthèmes chez des enfants de 4 mois, 8 mois et 11 mois, au cours desquels ont été isolés, respectivement, un virus ECHO non typé, un virus ECHO de type 14 et un virus ECHO de type 11. La preuve sérologique de ces infections n'a pu être faite.

### Les formes épidémiques

Nous décrirons dans ce chapitre l'exanthème de Boston à ECHO 16, quelques cas d'épidémies d'exanthèmes à ECHO 9 (sans méningite); nous exposerons brièvement le problème de l'exanthème infectieux variable.

#### Maladie exanthématique a virus ECHO 16

Neva et ses coll. (264 à 267) ont décrit aux Etats-Unis 2 épidémies d'exanthèmes à ECHO 16: la première, ou Exanthème de Boston, s'est déroulée dans cette ville durant l'été 1951; la deuxième à Pittsburgh en Pennsylvanie, de juin à septembre 1954.

*Exanthème de Boston*

L'étude de Neva et coll. (265-266) porte sur 18 cas personnels, complétés par une enquête auprès de 123 médecins de l'état de Massachusetts.

Les 18 cas rapportés en détail concernent:

2 enfants de moins de un an,
10 enfants de 2 à 4 ans,
3 enfants de 4 à 8 ans
et 3 adultes.

Tous les enfants, et un adulte, présentaient un exanthème.

La fièvre manquait ou était à peine marquée chez 5 malades. En général, elle oscillait autour de 38,5° - 39° durant 1 ou 2 jours. Chez quelques-uns, elle dépassait 39°. Deux adultes se plaignaient au début de frissons importants.

Puis on vit apparaître l'éruption, le plus souvent 1 à 2 jours après la chute thermique. Très discrète chez l'adulte, elle était fran-

che chez les enfants, diffuse, de type morbilliforme, mais rose clair. Un enanthème fut noté chez 2 enfants et chez un adulte : petites ulcérations propres, à l'emporte-pièce, sur les piliers de l'amygdale et le voile du palais, ressemblant à celles de l'herpangine. L'état général était très peu touché.

L'évolution fut bénigne : en 24 à 48 heures, l'éruption disparut.

Les résultats de l'enquête, menée auprès des praticiens ont confirmé ces données, notamment la prédominance des exanthèmes au-dessous de 3 ans (45 %), la précession de la fièvre sur le rash (56 %), la relative fréquence d'un enanthème, la brève durée (60 %, de 2 à 48 heures pour la fièvre et pour l'exanthème).

Des cas familiaux ont été signalés, avec des formes mineures paucisymptomatiques dans l'entourage, mais aussi des formes sévères : céphalées, frissons, myalgies, absence de rash, chez 2 mères de malades.

*Virologie :* dans les selles de 7 malades, Neva isola un agent cytopathogène, identifié par la suite comme ECHO 16. Une élévation du taux d'anticorps pour ce virus fut mise en évidence chez 11 malades.

*Epidémie de Pittsburgh de juin à septembre 1954*

Elle s'est déroulée dans la banlieue de cette ville. Neva et coll. (264 à 267) recueillirent 24 observations (chez 16 enfants et 8 adultes) dont 17 cas groupés dans un même quartier. Dans ce quartier, 10 % des adultes et 24 % des enfants furent touchés par l'épidémie.

L'incubation, précisée dans certains cas, était de 3 à 4 jours. Les symptômes chez l'enfant, consistaient en céphalées, maux de gorge, douleurs épigastriques, fièvre à 38-39°, puis un rash qui débutait 1 jour après la disparition des autres signes, ou parfois le dernier jour de la fièvre. Comme dans la première épidémie, il était morbilliforme, mais plus pâle que la rougeole, prédominant sur la face, la poitrine, le dos et les fesses.

Chez l'adulte, le tableau apparut plus sévère : céphalées intenses, myalgies, frissons, douleurs oculaires et abdominales, et rash dans la moitié seulement des cas.

Un enanthème fut noté chez 14 malades, enfants et adultes : minuscules points jaunâtres sur le voile du palais ou la luette, zones rouges uniques ou multiples sur le voile ou les piliers.

L'évolution fut brève : 24 à 36 h.

*Etude virologique:* Sur 19 prélèvements divers (gorge, sang et surtout selles), 18 contenaient un virus ECHO 16. Chez 14 malades sur 16, l'élévation du taux d'anticorps correspondants fut démontrée.

Ces deux épidémies ont révélé des aspects semblables. Seules différaient les lésions pharyngées.

Ainsi, au cours d'une épidémie, le tableau d'une infection à virus ECHO peut parfois présenter un aspect relativement uniforme et cohérent, contrairement au polymorphisme clinique habituel de ces maladies. L'exanthème de Boston en est un bon exemple.

### Maladie exanthématique a virus ECHO 9

La plupart des cas d'exanthèmes à virus ECHO 9 ont été rapportés à l'occasion d'épidémies de méningites abactériennes. Dans quelques cas cependant on a pu décrire de petits foyers épidémiques, dans lesquels l'exanthème était le symptôme principal de l'infection. Nous citerons ici les observations de:

Landsmann et Bell (197): épidémie au nord de Glasgow en octobre 1960. Il s'agissait d'une maladie fébrile avec 23 rash chez 31 enfants malades, 1 seul rash chez 12 adultes malades. Le rash était fait de minuscules papules roses ou incolores, ou d'éléments plus larges, roses ou rouges.

Takos et coll. (362): 17 cas chez des enfants et quelques adultes. Prédominance du rash au niveau des fesses.

Crawford et coll. (53): épidémie touchant 10 nourrissons de 3 à 14 mois. Le rash, présent chez tous, prit un caractère pétéchial chez 4 d'entre eux.

### Exanthème infectieux variable

Cette dénomination s'applique à une maladie exanthématique d'allure infectieuse épidémique, qui s'est répandue en Allemagne, de juillet 1958, au début de l'année 1959. D'autres noms lui ont été donnés: « Bläschenkrankheit », « exanthème infectieux », « maladie de Kiel ou d'Osnabrück »... La preuve du rôle pathogène des virus ECHO

dans cette maladie n'a pas été faite malgré des enquêtes virologiques nombreuses. Cependant Rohde et Lennartz (316), Enders-Ruckle et coll. (88-89) ont isolé, chez 35 malades à partir des selles, de la gorge et une fois d'une vésicule, des virus ECHO divers, dont 4 ECHO 5, (1 ECHO 10), 2 ECHO 12; les anticorps ont été significatifs dans la moitié des cas.

Munk et Nasemann (259-260) à partir d'efflorescences cutanées et muqueuses, ont mis en évidence un ECHO 4. Chez 1 malade, ce virus a été retrouvé dans plusieurs prélèvements (gorge, sang, selles, exanthème et enanthème).

Gans (105) donne une bonne description de cette maladie d'après 10 cas personnels:

L'éruption était en partie rubéoliforme, en partie érythématopapuleuse, en partie scarlatiniforme, ou ressemblant à l'exanthème exsudatif multiforme.

On n'observait ni vésicule, ni anneau. L'éruption atteignait surtout les extrémités et le haut du corps, les oreilles.

Elle s'accompagnait parfois d'une fièvre élevée, parfois d'une pharyngite, parfois d'un œdème plus ou moins diffus, parfois de foyers hémorragiques.

L'évolution était habituellement favorable en 2 à 20 jours. Parfois se produisait une petite desquamation en lamelles.

Dans le sang, on a décelé une éosinophilie, avec leucocytose ou lymphopénie.

Le cadre de cette maladie n'est pas encore nettement défini, et sa preuve étiologique n'est pas faite.

## EXANTHEMES SECONDAIRES OU ASSOCIES A UNE MENINGITE ABACTERIENNE

L'association d'un exanthème et d'une méningite à virus ECHO est très variable dans ses modalités. Tantôt l'exanthème est au premier plan, tantôt il s'efface devant le syndrome méningé.

La coexistence de ces deux syndromes, même discrets, évoque fortement le diagnostic d'une entéro-virose et, en

premier lieu, celui d'une infection à virus ECHO. Plus spécialement les méningites abactériennes à virus ECHO 4, 6, 12 et 9 peuvent s'accompagner d'exanthèmes.

1 — *Au cours de méningites abactériennes à virus ECHO 4,* des exanthèmes ont été décrits par :

— Johnsson et coll. (164-165) : exanthème rubéoliforme accompagnant la plupart des cas de méningites aseptiques au cours d'une épidémie en Suède en 1956.

— Forbes (100) : exanthème prédominant au niveau du tronc (avec rash rubéoliforme dans 2 cas) chez quelques malades au cours de l'épidémie de méningites aseptiques de Melbourne en 1956-57.

— Karzon et coll. (172) : 3 exanthèmes au cours de l'épidémie de méningites aseptiques sévissant à Buffalo en 1956.

2 — *Au cours des méningites abactériennes à virus ECHO 6,* les exanthèmes paraissent très rares.

1 cas est cité par Wiesmann (400).

Un autre par Sabin (in Marcolongo) (224).

Verlinde (383) : épidémie touchant 10 à 20 % de la population dans la région de Biak, en Nouvelle Guinée, en 1958, caractérisée par une maladie fébrile avec parfois un syndrome méningé et un rash très transitoire dans 5 cas, chez quelques sujets une augmentation du taux d'anticorps ECHO 6.

3 — *Un cas de méningite aseptique à virus ECHO 12,* chez un enfant de 8 ans, associé à une éruption rubéoliforme généralisée avec micropolyadénopathies, a été décrit par Voiculescu et coll. (387).

4 — La rareté relative de l'association méningite-exanthème au cours des méningites à virus ECHO 6, 12 et même 4, contraste avec sa grande *fréquence dans les infections à virus ECHO 9,* ce qui autorise, devant un syndrome méningo-éruptif à évoquer, en premier lieu, la responsabilité de ce virus. L'importance relative des 2 ordres de symptômes, méningés et cutanés, est variable d'une épidémie à l'autre, et même au cours d'une seule épidémie.

Certaines épidémies sont purement *méningées:*

Archetti et Felici (6), Baumann et coll. (19), Faulkner et coll. (92), Mac Lean et coll. (220).

D'autres comportent un *exanthème* dans presque tous les cas : Berglund (26), Nihoul et coll. (271-272), Valcke (380).

*Dans la statistique de* Sabin et coll., établie au cours de l'épidémie de Milwaukee en 1957, l'exanthème touchait 77 % des sujets au-dessous de 5 ans, 44 % de 5 à 15 ans, et 6 % seulement au-dessus de 15 ans.

Au cours d'une épidémie où les *symptômes méningés prédominent,* on peut aussi observer des cas d'exanthème isolé, comme dans l'épidémie de Minnesota en 1957 (Saint-Geme, Prince (326), Frothingham (103), Kibrick, Enders et coll. (180).

*De même* Landsmann et coll (179) décrivant une petite épidémie d'exanthèmes, chez des enfants de 10 mois à 10 ans, ont signalé une augmentation du nombre d'hospitalisations pour méningite aseptique à la même époque. Un enfant présentait d'ailleurs un syndrome méningé, 15 jours après l'exanthème initial. *Un virus ECHO 9* fut décelé chez quelques sujets.

L'exanthème est le plus souvent rubéoliforme, discret, débute à la face, au cou, sur la poitrine, puis gagne inconstamment en quelques heures le tronc, et moins souvent les extrémités. Il apparaît en général pendant la période fébrile. Il dure 1 à 9 jours, en moyenne 4 à 5. Parfois il est morbilliforme ou plus rarement scarlatiniforme.

Dans quelques cas, il est pétéchial, et peut alors faire discuter une méningococcémie. (Sanford, Sulkin (329); Laforest et coll. (193); Sabin et coll. (324).

## CONCLUSION

Les virus ECHO sont responsables d'exanthèmes dans des circonstances diverses.

*Les exanthèmes primitifs, sporadiques* sont peu nombreux, dus à des types variés. Ce sont en général des éruptions atypiques qui ressemblent à la rubéole, parfois à la rougeole ou à la scarlatine, sans en emprunter tous les caractères. Elles se voient surtout chez le nourrisson et l'enfant jeune. L'évolution en est toujours bénigne.

Nous en avons observé 3 cas, chez des enfants âgés de 3 mois, 4 mois 1/2 et 5 ans, avec isolement de virus ECHO 18, 14 et 11.

La Maladie de Boston, à virus ECHO 16, observée par Neva et coll. à Boston en 1951, et Pittsburgh en 1954, représente le type des *exanthèmes primitifs, épidémiques, à virus ECHO*. La relative unité du tableau clinique, l'existence de cas familiaux avec des formes sans éruption, l'importance du contexte épidémique, l'absence de gravité, sont les principaux traits de cette maladie.

Le virus ECHO 9 est parfois responsable d'exanthèmes primitifs épidémiques. Beaucoup plus souvent, il est à l'origine *d'exanthèmes secondaires, associés à une méningite abactérienne,* réalisant un syndrome méningo-éruptif. L'importance respective de l'exanthème et du syndrome méningé est variable d'une épidémie à l'autre. Cette association revêt une valeur certaine et permet d'orienter le diagnostic vers une infection à virus ECHO et, surtout, à virus ECHO 9.

# CHAPITRE III

## LES GASTROENTERITES A VIRUS ECHO

L'étiologie virale de certaines gastroentérites infantiles est actuellement de mieux en mieux connue: entérovirus, adénovirus, peut-être virus grippaux (Nigro-Balocco, 269) sont rendus responsables de tels syndromes. En fait, la certitude de leur rôle pathogène est difficile à établir. La valeur des observations ayant trait à des cas sporadiques et à des épidémies est très inégale. Seules ces dernières emportent la conviction.

### ETUDE DES CAS SPORADIQUES

Des prélèvements systématiques chez des enfants sains ont montré qu'un certain pourcentage de ces virus est isolé dans leurs selles, en l'absence de tout symptôme: Ramos-Alvarez et Sabin (303-304) ont procédé à de vastes enquêtes.

*A Cincinnati,* en juillet-août 1953, dans 1 566 prélèvements de selles chez des enfants sains (de 1 à 17 ans), 31 souches de virus ont été isolées.

*A Mexico et Vera-Cruz,* en juin 1954, 1 771 prélèvements de selles chez des enfants de 1 à 4 ans fournirent 334 souches de virus cytopathogènes (soit 19 à 20 %).

Monaci et coll. (253) de même, firent des prélèvements de selles systématiques chez 405 enfants sains de 2 à 6 ans et chez 495 enfants sains de 7 à 12 ans. (Brescia - Printemps-Automne 1956), 35 souches furent isolées:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 5 Polio | = types 2 et 3 | | = 0,5 % |
| 5 Coxsackie | = A 9 et B 2 | | = 0,5 % |
| 11 ECHO | = 10 type 7 | } | = 1,2 % |
| | 1 type 8 | } | |
| 4 Adénovirus | | | = 0,4 % |
| 10 non identifiés | | | = 1,1 % |

Pour affirmer le rôle d'un virus, et notamment d'un virus ECHO dans l'étiologie d'une gastroentérite ou d'une diarrhée, il faut donc, non seulement mettre en évidence le virus dans les selles du malade et les anticorps spécifiques correspondants à un taux croissant dans son sérum, mais encore démontrer statistiquement que ce virus est trouvé plus souvent chez les sujets atteints de diarrhée que chez les sujets sains. Plusieurs travaux intéressants ont été faits dans ce sens.

Ramos Alvarez (302), Ramos Alvarez et Sabin (305):

Au cours de l'été 1955, à Cincinnati, 56 enfants de 0 à 4 ans, atteints de diarrhée ont été étudiés. 24 d'entre eux (43 %) excrétaient un virus dans leurs selles.

Complétant leur statistique l'année suivante, Ramos-Alvarez et Sabin (305) trouvèrent des virus chez 75 enfants sur 153 atteints de diarrhée, soit 49 % d'entre eux, dont 1/4 de 0 à 1 an; 3/4 de 1 à 4 ans.

Au contraire, parmi 100 enfants, témoins, non malades, seulement 20 étaient infectés. Le taux élevé de virus isolés chez les enfants atteints de diarrhée contrastait avec celui des enfants témoins et aussi avec le taux plus bas (19 à 20 %) constaté chez les enfants sains de Cincinnati, Mexico et Vera-Cruz (en 1953 et 1954).

L'incidence des virus poliomyélitiques et Coxsackie dans les 2 groupes d'enfants (malades et sains) était sensiblement la même. Celle des virus ECHO, par contre, était 6 fois plus élevée chez les enfants atteints de diarrhée.

13 types différents de virus ECHO furent identifiés parmi les 43 virus de ce groupe (2, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 18, 19, 22, 23, 24).

L'enquête fut complétée par une étude bactériologique. Ainsi, dans 80 % des cas de diarrhée étudiés par ces auteurs en 1956, les examens virologiques ou bactériologiques, ou les deux, furent positifs :

Bactéries entéropathogènes : 22 %,
Entérovirus (+A P C) : 44 %,
Double infection bactérienne ou virale : 15 %.

Tous ces cas étaient bénins ou de gravité moyenne. Ramos Alvarez et Sabin estimèrent toutefois que 53 % des enfants méritaient une hospitalisation.

*Une statistique analogue fut publiée par* Sommerville (346) en 1958.

Il pratiqua des examens bactériologiques et virologiques de selles systématiquement, chez 338 enfants âgés de 1 semaine à 5 ans, admis pour gastro-entérite à l'Hôpital Ruchill à Glasgow. Il étudia en même temps 115 enfants hospitalisés pour pneumopathie

Les virus Coxsackie et poliomyélitiques furent trouvés en proportion analogue dans les deux groupes de malades (entre 4 et 7 %).

Le pourcentage des virus ECHO était, par contre, nettement plus élevé dans le groupe des sujets atteints de diarrhée (7 %) que dans le groupe des pneumopathies (2,5 %).

Une association bactérienne et virale fut décelée dans 23 cas (surtout : Shigella sonnei avec ECHO 7 et Coxsackie A 9). Ce travail ne comporte pas d'étude sérologique.

Hirayama *s'est livré à Tokyo,* à une enquête semblable de 1955 à 1958 (144).

Des virus ECHO (1, 6, 7 et 11) furent isolés dans 6,8 % des diarrhées d'hiver, mais pas au cours des diarrhées estivales : ce fait est inhabituel. Il n'y a pas eu d'étude sérologique et les conclusions de l'auteur restent prudentes.

Monaci et coll. (254).

Parmi 190 enfants atteints de gastroentérite, ont décelé 24 agents cytopathogènes, dont 4 virus ECHO (3 ECHO 7, et 1 ECHO 11). Le pourcentage de ces isolements est trop bas pour qu'on puisse en tirer des conclusions valables.

Wisner et coll. (406).

Après une étude portant sur 240 enfants de 0 à 3 ans, concluent à la fréquence des gastroentérites à ECHO 6 et 7 et à Coxsackie B3.

Ces travaux concernent des cas sporadiques. Ils sont intéressants mais, à vrai dire, n'emportent pas tout à fait la conviction.

### Cas personnels

Nous avons pour notre part, observé *à Nancy, 3 cas de gastro-entérites, sporadiques,* chez des nourrissons âgés de 3, 4 et 8 mois. Chez l'un, la diarrhée s'accompagnait d'un exanthème; chez les deux autres, elle résumait, avec la fièvre, le tableau clinique. Elle était modérée chez nos 3 malades; aucun vomissement ne fut observé, ni signes de déshydratation marquée. Chez l'un d'eux toutefois, on jugea prudent d'administrer du sérum de Locke sous-cutané. L'évolution fut les trois fois, rapide et bénigne.

Dans les selles de ces enfants furent isolés respectivement, un virus ECHO de type 18, 13 et 21. Une ascension des taux d'anticorps correspondants fut démontrée dans les trois cas.

Ces trois cas positifs sont l'exception parmi de nombreuses recherches, chez des nourrissons atteints de gastro-entérite aiguë. Nous ne nous sommes toutefois jamais livrés à une enquête systématique.

## GASTROENTERITES EPIDEMIQUES A VIRUS ECHO

Les observations de gastro-entérites épidémiques à virus ECHO ont beaucoup plus de valeur.

*La première épidémie décrite* fut celle d'Eichenwald (80) à l'Hôpital de New-York en 1956.

En une semaine, 12 enfants d'un Service de 21 prématurés furent atteints par la maladie. Ils étaient âgés de 6 à 46 jours, et pesaient de 1 000 à 2 200 g. La température et l'état général ne furent pas modifiés. On observa un météorisme modéré chez 2 enfants, de la somnolence chez 6 enfants.

La diarrhée fut le signe majeur: 5 à 6 selles par jour, abondantes, liquides, mal liées, parfois explosives, sans pus ni mucus, avec des traces de sang, une seule fois, chez 2 malades. La diarrhée dura de 1 à 5 jours, en moyenne 3 jours.

Dans les selles de 7 enfants sur 12, *un Coli* fut isolé, mais la proportion était similaire chez les enfants bien portants.

Dans les selles de 8 enfants sur 12, fut en outre isolé un *virus ECHO 18.* Ce même virus fut retrouvé dans les selles de 2 nurses. Chez tous les enfants et les 2 nurses, on a constaté une augmentation du taux d'anticorps pour le virus ECHO 18.

2 semaines plus tard, aucun virus ne fut plus isolé dans les selles recueillies.

4 jours après cette épidémie, un nouvel épisode s'est déroulé chez d'autres enfants, dans le même hôpital. 5 enfants, âgés de 1 semaine à 2 mois, pesant de 3,300 à 6,300 kg, ont été atteints de diarrhée pendant quelques jours. Tous avaient dans leurs selles un virus ECHO 18. Chez tous, une augmentation du taux des anticorps spécifiques anti ECHO 18 a été mise en évidence. Il semble que l'épidémie ait été transmise à ces enfants par une nurse.

Deux ordres de faits donnent encore plus de poids à cette publication :

Avant et après l'épidémie, des prélèvements de selles régulièrement effectués, furent tous négatifs.

A la même époque, 100 enfants atteint de maladies variées furent examinés ; leurs selles ne contenaient pas d'ECHO 18.

Il en fut de même pour 10 enfants sains.

Lepine et coll. (210) ont décrit une épidémie de crêche en juillet-août 1959.

Le 19 juillet, 2 enfants de 9 et 14 mois, furent atteints d'une gastroentérite brutale, avec fièvre, diarrhée glaireuse et sanglante, et déshydratation. 2 jours plus tard, un nourrisson de 16 mois présenta les mêmes symptômes.

Dans les selles de ces 3 enfants, un virus *ECHO 14* fut mis en évidence. Il fut également retrouvé chez 7 des 11 voisins de salle. A l'étage supérieur, 2 virus ECHO 14 furent décelés 3 semaines plus tard.

Des anticorps spécifiques furent trouvés chez 2 seulement des 3 malades, et chez les 7 enfants infectés de la même salle, mais à des taux bas. Lepine et coll. ont expliqué la faiblesse de ces taux, soit par le peu d'aptitude qu'ont les enfants à former des anticorps, soit par le faible pouvoir antigénique du virus ECHO 14 (Ormsbee - 279).

Klein et coll. (184) rapportèrent une petite épidémie de gastro-entérite chez 3 adultes, dont 2 travaillaient ensemble dans un laboratoire. La maladie qui dura 24 heures fut marquée par un début brutal, des vomissements, des douleurs abdominales et des selles aqueuses. Un malade se plaignit de myalgies.

*Un ECHO 11* fut décelé dans les selles et le sérum de 2 malades. Chez le 3e, le taux des anticorps spécifiques pour ce même virus, augmenta dans deux échantillons successifs de sérum.

Des prélèvements effectués chez 6 sujets sains au contact, furent négatifs.

Felici et Archetti (95), Grosso E. et Bergamini F. (125) ont décrit quelques foyers de diarrhée épidémique, en Italie, dans la région de Carbonara Po et de Sermide, de mars à mai 1959.

Felici et Archetti, parmi 109 cas, en étudièrent 87 et pratiquèrent des examens virologiques chez 53 d'entre eux. Les symptômes principaux furent la fièvre (78,5 % des cas), la diarrhée (dans 73,1 % des cas), des vomissements (65 %), une angine catarrhale (26,6 %), une rhinite catarrhale (9 %).

L'évolution fut mortelle chez 4 enfants de 8 mois, 10 mois, 2 ans et 3 ans, dans un tableau dramatique de « choléra infantile ».

La plupart des malades étaient de jeunes enfants (64 % de moins de 5 ans).

5 virus furent isolés : *2 ECHO 9* et *3 Coxsackie B 3*.

Un taux élevé d'anticorps fut décelé chez la plupart des enfants examinés.

Grosso et Bergamini (125) de leur côté, ont trouvé au cours de la même épidémie, des résultats un peu différents. 15 prélèvements fécaux et pharyngés et 17 sérums furent examinés chez des sujets hospitalisés pour diarrhée ; 18 selles ou prélèvements pharyngés et 10 sérums chez des sujets au contact.

Chez les malades, divers virus furent isolés : 2 adénovirus type 3, 1 poliovirus type 1, 2 poliovirus type 3, 2 ECHO 14, 2 ECHO 9. Les examens sérologiques furent positifs pour :

ECHO 14, chez 10 malades,
ECHO 9, chez 7 malades,
Polio 3, chez 6 malades.

Chez 6 d'entre eux, on découvrit par la sérologie, une infection mixte (9 et 14 — 9 et P 3 — 14 et P 3). L'examen bactériologique des selles était négatif.

Les sujets sains vivant au contact de ces malades avaient quelques virus dans leurs selles, mais tous un taux d'anticorps bas.

Les auteurs font observer que les anticorps poliomyélitiques pouvaient résulter d'une vaccination antérieure.

A la lumière de ces 2 publications, l'épidémie rapportée par leurs auteurs semble donc avoir été provoquée par plusieurs entérovirus, comme on l'observe fréquemment pour les épidémies de méningites abactériennes.

*Citons enfin* une épidémie de gastroentérite décrite par Bergamini et Bonetti (24).

Dans un Service Hospitalier, 8 enfants sur 13, âgés de 4 à 11 mois, ont été atteints de gastro-entérite aiguë. Chez les 2 plus jeunes (4 et 6 mois), l'évolution fut mortelle.

Le virus ECHO 11 a été trouvé dans les selles et le prélèvement pharyngé de 5 d'entre eux. Le taux des anticorps spécifiques correspondants a augmenté dans leur sérum, sauf dans les 2 cas mortels, où un 2e prélèvement n'a pu être effectué. L'ECHO 11 fut trouvé en outre, dans les selles de 2 enfants vivant au contact des malades.

## TRAVAUX EXPERIMENTAUX

L'inoculation de matériel infecté à des volontaires humains a été faite pour certaines souches de virus.

Citons les travaux de Tateno et coll. (364) Japon, avec une souche apparentée aux virus ECHO, provenant de diarrhée. Elle fut inoculée à 2 lignées de volontaires, 10 échantillons de selles diarrhéiques furent recueillis chez ces sujets, dont 8 contenaient le virus inoculé. Simple coïncidence, ou liaison de cause à effet?

Les auteurs penchent pour la première hypothèse.

## CONCLUSION

Les gastro-entérites à virus ECHO peuvent se manifester sous la forme sporadique ou épidémique.

Des études statistiques paraissent démontrer la réalité des gastro-entérites sporadiques. Il est difficile toutefois, dans chaque cas particulier, d'affirmer le rôle pathogène d'un virus ECHO.

Nos cas personnels concernent des nourrissons de 3, 4 et 8 mois. Les virus, probablement responsables de la gastro-entérite, étaient des virus de type 13, 18 et 21.

Les épidémies ont, au contraire, une grande valeur. Plusieurs types en ont été responsables: ECHO 18 (Eichenwald), 14 (Lepine), 11 (Klein-Bergamini), 9 (Felici). Les virus ECHO peuvent être associés avec d'autres entérovirus (Felici, Archetti). Ils peuvent aussi être associés avec des entérobactéries (Ramos-Alvarez et Sabin (305), Sommerville, 346).

Ces épidémies sévissent le plus souvent parmi de très jeunes enfants vivant en communauté. La bénignité en est habituelle sauf dans quelques cas (4 cas de Felici et Archetti, 2 cas de Grosso et Bergamini).

D'autres études demeurent nécessaires pour confirmer et préciser le rôle exact des virus ECHO dans l'étiologie des gastro-entérites infantiles.

## CHAPITRE IV

### LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES A VIRUS ECHO

Au cours des divers syndromes que nous avons étudiés et surtout au cours des méningites aseptiques, on peut observer un certain tropisme respiratoire des virus ECHO, se manifestant non seulement par une pharyngite, mais aussi par le coryza, de la toux, des signes bronchiques. KARZON et coll. (172) ont constaté des manifestations respiratoires chez 1/4 des sujets atteints de méningite abactérienne (épidémie de Buffalo, à virus ECHO 4 en 1956). SALOMON et coll. (344) parmi 64 méningites ont noté 16 fois de la toux, 7 fois un coryza et 25 fois une pharyngite. Une otite complique parfois l'évolution (SALOMON : 2 cas). Pour notre part, nous avons décelé des signes bronchiques discrets et transitoires chez 2 malades.

Mais les virus ECHO peuvent aussi provoquer des syndromes respiratoires isolés, primitifs, en général bénins et transitoires se manifestant sous la forme de petites épidémies, ou parfois sous forme de cas sporadiques. Plusieurs virus ECHO différents ont été isolés chez des sujets atteints de telles maladies. Ils appartiennent à 3 types : 11, 20 et 28, auxquels il faut ajouter quelques souches de type 8, un ECHO 7 et un ECHO 19.

L'étude expérimentale de leurs effets chez des volontaires humains, parfois difficile à interpréter, a confirmé, dans l'ensemble, leur pouvoir pathogène.

*Virus J V¹ ou ECHO 20.*

Cramblett et coll. (51) et Rosen et coll. (317-318).

Dans un orphelinat de Washington (Junior Village), 8 enfants âgés de 5 à 14 mois furent atteints d'une maladie respiratoire bénigne; fièvre de courte durée, 2 jours ou moins, coryza, signe le plus net durant 6 à 9 jours, pharyngite érythémateuse.

D'autres signes ont été notés chez certains: irritabilité, conjonctivite exsudative, diarrhée, vomissements. En outre, chez un enfant on a trouvé des adénopathies cervicales postérieures; chez 3, des ronchus à l'auscultation pulmonaire; chez 6 un érythème diffus du tympan, et chez 2 l'évolution s'est compliquée d'une otite moyenne purulente.

Des anomalies radiologiques existaient chez 5 malades: accentuation des opacités broncho-vasculaires, adénopathies hilaires, image d'infiltrat dans un cas.

Dans les selles de 6 malades, dans le liquide du lavage de gorge de 3 malades, et dans les selles de 99, parmi les 115 enfants qui séjournaient à l'époque dans l'orphelinat, on a décelé un virus qui reçut le nom de J $V_1$ (Junior Village) et qui fut par la suite classé comme prototype du virus ECHO 20.

Tous les malades possédaient des anticorps neutralisants (et presque tous à un taux croissant) pour ce virus. La recherche d'une autre étiologie demeura négative (Adénovirus, Coxsackie, Grippe). Au cours de la même épidémie, un virus ECHO 8 fut isolé chez 2 enfants atteints des mêmes symptômes, mais sans augmentation concomitante du taux des anticorps spécifiques pour ce virus.

Le virus ECHO 20 fut étudié ensuite par Andrews (5) (in Marcolongo - 224): il inocula à 2 volontaires humains du liquide nutritif de culture de virus ECHO 20 (sur cellules de rein de singe), et ne parvint pas à reproduire la maladie. Cependant, chez les 2 sujets, il isola à nouveau le virus; et il parvint à reproduire la maladie, avec ce virus, chez 4 autres volontaires.

Buckland et coll. (34) ont inoculé par voie intra-nasale le même virus à 43 volontaires humains. Le virus fut retrouvé dans les selles et la gorge de 24 d'entre eux, parmi lesquels 11 présentèrent des troubles: le plus souvent céphalées, malaise, douleur des membres, maux de gorge, nausées parfois, douleurs abdominales chez 8, adénopathies cervicales chez 6 et tableau du « common cold » chez 2 d'entre eux,

Des anticorps furent trouvés à un taux croissant dans le sérum de 20 sujets sur 24. La quantité de virus excrétée était sensiblement la même, que les sujets présentassent ou non, des symptômes cliniques.

Ces observations et ces expériences tendent à prouver le rôle du virus ECHO 20 dans certaines affections respiratoires humaines.

*J $H_1$ - J $H_2$ - Virus 2060 - ECHO 28*

Chez des recrues atteintes de coryza, pharyngite discrète, fébricule durant 3 à 5 jours, et chez des enfants, PRICE et coll. (297 - in MARCOLONGO) et MOGABGAB et coll. (252) ont isolé plusieurs virus dont l'identité fut reconnue, à quelques nuances près : virus J $H_1$ - J $H_2$ - virus 2060 et qui furent ensuite classés comme ECHO 28, par le comité des Entérovirus. 65 % des adultes possédaient des anticorps pour ce virus, dont l'infection paraît donc très répandue (MOGABGAB, PELON, PRICE et coll. (252).

Des prélèvements systématiques effectués pendant une année chez des étudiants par HAMRE et PROCKNOW (136) ont permis d'isoler 8 virus ECHO 28, au cours d'affections bénignes telles que coryza, inflammation pharyngée.

Les études sérologiques de HOLPER et coll. (147) chez des recrues, et les expériences sur volontaires humains de TYRELL et BYNOE (376) sont moins démonstratives du rôle pathogène de ce virus. Il semble qu'il soit très répandu mais ne détermine des manifestations cliniques que dans un petit nombre de cas.

Il a été récemment rapproché des rhinovirus et coryzavirus isolés dans des cas de common cold. Le cadre commun de virus E R C a été proposé (KETLER et coll. - 176). Tout dernièrement, les rhinovirus et les entérovirus ont été réunis dans le groupe des PICORNAVIRUS (Cf. Historique).

*Virus U - ECHO 11*

PHILIPSON et coll. (289-290-291) ont étudié en 1957 une petite épidémie de « croup-pseudo-diphtérique », chez des enfants de 8 mois à 3 ans, à Uppsala. Un virus — virus U — fut isolé dans un petit nombre de cas. Des anticorps à un taux significatif ont été décelés chez plusieurs enfants.

Des études expérimentales ont été effectuées par PHILIPSON (270), ANDREWS (in MARCOLONGO - 5) et BUCKLAND et coll. (33). Elles confirmèrent le rôle pathogène de ce virus à l'origine de manifestations respiratoires bénignes, ou parfois digestives (BUCKLAND - 33). Le virus U a été identifié au virus ECHO 11 (PHILIPSON, ROSEN - 289).

Albano et Salvaggio (3) ont isolé un virus *ECHO 7* chez un homme de 30 ans, atteint d'une maladie « pseudo-grippale » : asthénie, fièvre à 39°5, céphalées, légère rhino-pharyngite, insomnie, en étaient les principaux signes. La fièvre dura 3 jours, l'asthénie 2 jours de plus.

Le virus fut isolé dans les selles, le lavage de gorge et les sécrétions nasales le premier jour de la maladie. L'augmentation des anticorps neutralisants fut significative.

*Une intéressante observation* vient d'être publiée par Butterfield et coll. (36), avec l'isolement d'un *virus ECHO 19.*

Elle concerne une épidémie de pneumopathies sévères, atteignant 8 prématurés, au Centre Médical du Colorado. L'un d'eux mourut après 8 semaines d'évolution. Il avait présenté une dyspnée dès la 2e heure de sa vie, qui s'était considérablement aggravée. Il s'y ajoutait de la toux, une hypersécrétion muqueuse nasale et pharyngée. Les signes d'examen étaient pauvres. Sur les radiographies successives, on assistait à la progression des lésions associant des infiltrats et des images d'emphysème. Ce tableau évoquait une pneumonie à « pneumocystis carinii ». Cependant à l'autopsie, ce germe ne fut pas retrouvé. On notait de larges foyers d'hémorragie alvéolaire et d'atélectasie ; par endroits, une infiltration monocytaire. Plusieurs alvéoles étaient distendus et rompus. Il existait une fibrose interstitielle.

Un virus ECHO 19 fut mis en évidence dans le poumon, le cerveau, le cœur, le foie, la rate, l'intestin, les ganglions lymphatiques.

On ne put mettre en évidence d'anticorps spécifiques sériques ni chez cet enfant, ni chez sa mère, ni chez les autres enfants touchés par l'épidémie.

La prolifération du virus ECHO 19 est évidente dans ce cas. Mais quelle est sa part de responsabilité dans la maladie ? Elle est discutable, d'autant plus que les épreuves sérologiques étaient négatives. Peut-on admettre le rôle du pneumocytis carinii, bien qu'il n'ait pas été retrouvé à l'autopsie ? On connaît, au reste, l'association possible de ce parasite avec d'autres agents pathogènes, notamment le virus des inclusions cytomégaliques.

## CONCLUSION

Tous ces travaux paraissent confirmer le rôle de certains virus ECHO à l'origine de syndromes respiratoires. Ils

peuvent atteindre le nourrisson, par petites épidémies (Cramblett), mais aussi l'adulte comme paraissent le démontrer les enquêtes systématiques menées parmi de jeunes soldats, des étudiants et les études expérimentales chez des volontaires.

Le plus souvent, on observe une atteinte des voies respiratoires supérieures: coryza, pharyngite, toux, accompagnée d'un syndrome infectieux discret, de courbatures, parfois d'une conjonctivite, d'adénopathies, voire d'otite (Cramblett). La coexistence fréquente de troubles digestifs mineurs a suggéré le terme de « syndrome entéro-respiratoire ».

L'évolution est toujours bénigne, sauf dans un cas de pneumopathie mortelle chez un prématuré, peut-être dû à un virus ECHO 19 (Butterfield).

Les virus ECHO participent ainsi au démembrement de syndromes respiratoires non spécifiques, qui reconnaissent probablement des étiologies multiples (Adénovirus, Myxovirus, Réovirus, Entérovirus...).

# CHAPITRE V

## MALADIES MINEURES ET FORMES CLINIQUES DIVERSES

Sous le nom de « maladie mineure », les auteurs américains ont décrit un syndrome fébrile, non spécifique, tel qu'on en voit, très souvent, dans l'entourage des sujets atteints d'une infection à virus ECHO, en particulier d'une méningite abactérienne (Von Buser (35), Winkelstein et coll. (405), Karzon et coll. (175), pour ne citer que quelques exemples). Neva et coll. (265-266) au cours de la maladie de Boston ont observé, eux aussi, des syndromes analogues. Lors de certaines épidémies, le nombre de ces « maladies mineures » atteint un pourcentage élevé; c'est ainsi que Winkelstein et coll. (405) ont décelé, parmi les sujets âgés de moins de 20 ans, au contact de méningites abactériennes à ECHO 6, 36 % de syndromes fébriles non spécifiques.

On pourrait ainsi les décrire comme formes frustes ou incomplètes des infections à virus ECHO. Il est probable, comme nous le verrons, qu'elles correspondent à un certain stade du développement du virus dans l'organisme.

Les symptômes sont variables selon les cas: céphalées, vomissements et diarrhée, courbatures ou myalgies, signes respiratoires parfois: coryza, toux, voire bronchite. L'évolution est bénigne, en quelques jours.

Des cas sporadiques ont été mis en évidence (Petersen, 286; Albano et Salvaggio, 3). Ils sont rares, probablement parce que les virus ECHO, en l'absence de contexte épidémique, ne sont pas recherchés au cours de maladies aussi banales.

### Cas personnels

Au Service des Maladies Infectieuses de M. le Docteur Gerbaut, nous avions la notion, sinon d'une franche épidémie, du moins d'une fréquence accrue des infections à virus ECHO durant l'été 1960.

C'est pourquoi, chez 4 enfants du Service des Poliomyélites brusquement atteints de fièvre et de pharyngite banale, nous avons cherché et trouvé un virus ECHO (respectivement de type 7, 14, 21. Le type du 4$^{e}$ n'a pas pu être déterminé). Une augmentation conjointe du taux des anticorps spécifiques a démontré, dans chaque cas, la réalité de l'infection par ces virus. Ils étaient probablement responsables de la fièvre et de la pharyngite; on ne saurait toutefois l'affirmer avec certitude, à cause de la banalité des symptômes.

Il nous faut encore citer quelques maladies exceptionnellement attribuées aux virus ECHO.

— *Un cas d'orchite* décrit par Sanford et Sulkin (329).

— *2 parotidites* observées par Wilterdink et coll. (404).

chez une mère et sa fille âgée de 10 ans.

Test des Oreillons: négatif.

Isolement d'un *virus ECHO 9* dans le liquide salivaire des 2 malades.

Présence d'anticorps neutralisants et déviant le complément à la période de convalescence, à des taux modérés, légèrement croissants chez la mère.

*1 cas de pleurodynie* décrit par Kantor et Hsiung (168), avec des douleurs très violentes de la jonction thoraco-abdominale chez une femme de 28 ans.

*Un virus ECHO 8* est isolé dans les selles. Les anticorps correspondants passent d'un taux nul à celui de 1/160.

— *Chez la femme enceinte,* quels sont les effets d'une infection à virus ECHO? Aucun cas d'avortement ni d'anomalie fœtale n'a été rapporté.

Davies et coll. (60) ont observé une méningite à ECHO 9 chez une femme enceinte de 4 mois. L'enfant est né à terme, normal.

2 enquêtes systématiques ont recherché des anomalies de la grossesse ou du fœtus après infection à virus ECHO 9:

Rantasalo et coll. (308), en Finlande, dans la ville de Tampere, au décours d'une épidémie de méningites à ECHO 9, en 1958, ont trouvé un taux élevé d'anticorps anti-ECHO 9 chez 22 % des femmes enceintes. Aucune incidence de ce taux d'anticorps ou d'une maladie clinique à ECHO 9 sur le taux des avortements, ou des malformations, ne fut décelé.

Kleinmann et coll. (186): étude portant sur les enfants nés après l'épidémie de méningites à ECHO 9 dans le Minnesota.

Des enquêtes ont été faites auprès des mères; 10 109 nouveau-nés vivants et 105 morts-nés ont été examinés; des prélèvements de sang dans le cordon ombilical ont été faits pour rechercher le taux d'anticorps anti-ECHO 9. Aucun lien n'est apparu entre une infection à ECHO 9 dans les premiers mois de la grossesse, et la constitution de malformations fœtales, sauf peut-être en ce qui concerne les anomalies cutanées, notamment les naevi.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Méningites Abact. épidémiques | | | | + | | + | ? | | + | ? | | | | | + | | | | | | | | | | | | | |
| Sporadiques | ? | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | + | - | | + | | + | + | | + | + | + | | | | | | |
| Méningo-Encéphal. Diffuses | | | | | | + | | | + | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ataxie aiguë | + | | | | | | + | | + | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Paralysies pseudo-polio | | | | + | | + | ? | | + | + | | | | | + | | | | | | | | | | | | | |
| Formes bulbospinales | | + | | | | | | | | + | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Syndrome de Guillain et Barré | | | | | | + | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Exanthèmes épidém. | | | | (+) | | (+) | | | + | | | | | | + | | | | | | | | | | | | | |
| Sporad. | + | + | | + | ? | + | | | | ? | ? | | + | | + | | + | | | | | | | | | | | |
| Gastro-entérites épidem. | | | | | | | | | + | + | | | + | | | | + | | | | | | | | | | | |
| Sporad. | | + | | + | + | + | + | + | | + | + | + | + | | | | + | + | | | + | + | + | | | | | |
| Affections respiratoires | | | | | | | + | + | | + | | | | | | | | ? | + | | | | | | | | + | |
| Maladies mineures | Tous | ..... | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Symptomatologie des infections à Virus ECHO, en fonction du type de Virus.

## CONCLUSION DE L'ETUDE CLINIQUE

Au terme de cette étude clinique, peut-on déceler quelques traits communs parmi des syndromes aussi divers que des méningites abactériennes, des méningo-encéphalites et des paralysies, des exanthèmes, des gastro-entérites, des affections respiratoires ?...

Il faut bien reconnaître que cette multiplicité est déconcertante, et qu'il est impossible de réunir ces maladies dans un cadre clinique. Elles ont pourtant quelques points communs :

leur prédilection pour le jeune âge ;
leur allure soit sporadique, soit épidémique — nous y reviendrons au chapitre de l'épidémiologie ;
leur bénignité habituelle ;
la brièveté de leur évolution.

Aucune de ces maladies n'est propre à un type particulier de virus ECHO. En outre, la plupart des types peuvent déterminer des affections variées. Nous résumons dans un tableau d'ensemble les principaux syndromes en fonction du type de virus responsable.

Quant aux raisons du polymorphisme clinique des infections à virus ECHO, aux facteurs qui président à l'apparition de tel ou tel syndrome, ils sont difficiles à connaître. L'étude épidémiologique et immunologique, toutefois, nous en donnera quelque idée.

TROISIÈME PARTIE

# Épidémiologie et immunologie des infections à Virus Echo

# INTRODUCTION

L'Epidémiologie des infections à virus ECHO a été définie grâce à l'étude des diverses maladies que nous avons décrites, mais aussi grâce à de vastes enquêtes conduites parmi des sujets sains.

Ces travaux ont mis en évidence l'extrême diffusion de ces virus. Ils ont montré que la maladie n'est qu'un mode particulier de réaction de l'homme à la contamination par un virus ECHO, et que l'infection reste dans bien des cas silencieuse, traduite seulement par l'apparition d'anticorps spécifiques vis-à-vis du virus en cause.

L'épidémiologie des infections à virus ECHO est très analogue à celle des autres infections à entérovirus. Cette étroite parenté s'exprime en particulier par la coexistence fréquente des virus poliomyélitiques, Coxsackie et ECHO, au sein d'une même population, et parfois chez un même individu. Cette association pose, nous le verrons, le difficile et passionnant problème des interférences entre ces virus.

Nous étudierons d'abord les principaux caractères épidémiologiques des infections à virus ECHO. Puis nous décrirons les modes de contamination de l'homme, la pénétration du virus dans l'organisme, et ses conséquences. Nous aborderons enfin le problème des associations et des interférences entre plusieurs entérovirus.

# CHAPITRE I

## CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES GENERAUX DES INFECTIONS A VIRUS ECHO

### Epidémiologie des Maladies a Virus ECHO

Très diverses dans leur expression clinique, les maladies à virus ECHO ont une épidémiologie commune. Qu'elles se manifestent sous la forme sporadique, ou sous la forme épidémique, elles ont une même distribution géographique, une même incidence saisonnière, une même prédilection pour l'âge infantile.

*Leur distribution géographique est ubiquitaire.* La plupart des cas ont été décrits dans la zone tempérée; cependant des épidémies se sont déroulées, également, en zone équatoriale et tropicale; par exemple épidémie de méningites à Johannesbourg (Forbes, 100), épidémie d'exanthèmes en Nouvelle Guinée (Verlinde et coll., 383; Neeb, 263).

*Leur prédominance estivo-automnale* est presque constante, comme pour les autres entérovirus. Elle est nette pour la plupart des épidémies et des cas sporadiques d'infections à virus ECHO; l'augmentation de l'exposition à la contagion paraît en être la principale responsable.

Il faut noter toutefois quelques exceptions. Certaines épidémies se prolongent au delà des mois d'été et d'automne: Forbes (100), Berglund (26), Archetti (6), Swedmyr et coll. (359), etc..., ou débutent en automne et se terminent au début de l'hiver: Johnsson (165), Mac Lean (220), Tyrell Snell (374), Tyrell-Lane-Snell (378). Wesslen Eriksson (398). Faulkner (93) a décrit une épidémie de méningites aseptiques à virus ECHO 19 en Nouvelle-Ecosse, aux mois de février et de mars.

En outre, les infections respiratoires ont une incidence saisonnière différente, et, souvent, hivernale. L'épidémie décrite par Cramblett (51) chez des nourrissons, débutait en janvier. Philipson et Wesslen ont isolé le virus U (ECHO 11) surtout aux mois d'octobre et de novembre, puis, en moindre quantité, les mois suivants.

*L'âge* auquel les maladies à virus ECHO sont les plus fréquentes est l'enfance, et surtout l'enfance d'âge préscolaire, de 0 à 5 ans. Mais les différentes manifestations cliniques n'ont pas exactement le même âge de prédilection.

Les méningites touchent rarement le nourrisson, mais surtout l'enfant plus grand, et, dans certaines épidémies, l'adulte jeune. Winkelstein (405), au cours d'une épidémie de méningites à virus ECHO 6 donne, pour chaque tranche d'âge, le pourcentage de sujets malades:

| | |
|---|---|
| moins de 5 ans . . | 18,4 % |
| 5 à 9 — . . . . . | 76,70 % |
| 10 à 14 — . . . . . | 60,9 % |
| 15 à 20 — . . . . . | 25 % |
| au-dessus de 20 ans. | 2,9 % |

Lors de l'épidémie de méningites à virus ECHO 9, de Minnesota en 1957 (324), la majorité des cas s'échelonnait entre 5 et 40 ans.

Les formes encéphalitiques et paralytiques dominent dans la seconde enfance, ou chez l'adulte. Ce point est intéressant. Ainsi, au cours de l'épidémie de méningo-né-

vraxite des Marches, la forme méningée pure atteignait surtout l'enfant, la forme méningo-encéphalitique, surtout l'adulte (Rita, 313).

Il semble donc qu'une atteinte neurologique a d'autant moins de chances de survenir, que le sujet contaminé est plus jeune. Ces faits rejoignent ce que l'on sait de la poliomyélite; les formes paralytiques de la poliomyélite se voient dans les pays de niveau socio-économique élevé; au contraire, dans les régions pauvres, où les conditions d'hygiène sont mauvaises, les enfants contaminés très tôt font surtout des formes inapparentes.

Les exanthèmes, par contre, sont plus fréquents dans la première enfance. Pour l'exanthème de Boston, par exemple, la répartition des cas selon l'âge était la suivante:

| | |
|---|---|
| moins de 3 ans .... | 45 % |
| 3 à 5 ans ..... | 37 % |
| 6 à 10 ans ..... | 13 % |
| au-dessus de 10 ans. | 5 % |

La prédominance est la même pour l'exanthème accompagnant une méningite à virus ECHO 9; au cours de l'épidémie de Milkwaukee, il était présent dans les proportions suivantes:

— chez presque tous les enfants au-dessous de 3 ans,
— chez 70 % des enfants au-dessous de 4 ans,
— chez 44 % de 5 à 15 ans,
— et chez 7 % seulement des sujets au-dessus de 15 ans.

Les gastro-entérites sont l'apanage presque exclusif du nourrisson.

Les syndromes respiratoires ont été décrits chez l'enfant (Philipson, 290-291; Cramblet, 51), mais aussi chez l'adulte; le virus ECHO 28 en particulier a pu être isolé chez de jeunes recrues et chez des étudiants.

*Influence du sexe.* Les sujets de sexe masculin sont un peu plus souvent atteints que les sujets de sexe féminin.

Il semble qu'on doive attribuer ce fait non à une susceptibilité différente, mais à une exposition différente à la contagion, plus élevée pour les sujets de sexe masculin.

*Caractères des épidémies à virus ECHO.* Des épidémies peuvent être provoquées par divers types de virus ECHO:

— Types 4, 6, 9, 11, 16 pour les méningites,
— Types 9 et 16, accessoirement 4 et 6 pour les exanthèmes,
— Types 9, 11, 14, 18 pour les gastroentérites,
— Types 11, 20, 28, 19 (?), pour les affections respiratoires.

Cette liste n'est pas limitative, nous l'avons dit. Il est possible que soient observées de nouvelles épidémies dues à d'autres types de virus ECHO.

Nous avons rapporté, dans le chapitre de la clinique, les principales épidémies décrites dans la littérature. Leur extension est variable. Elles peuvent se réduire au cadre d'une famille ou d'une petite communauté, elles peuvent aussi gagner de larges fractions d'une population: épidémies de méningites à ECHO 9, notamment à Milwaukee, Sabin et coll. (324); dans le Minnesota, Prince et coll. (299), Kleinmann et coll. (185); et divers pays d'Europe. Epidémies de méningites à ECHO 4, à Marshalltown dans l'Iowa, Chin (39), Lehan (202). Exanthème de Boston: Neva et coll. (265). En 1956, l'épidémie de méningites abactériennes à virus ECHO 9 s'étendant à de nombreux pays, a revêtu un véritable caractère pandémique.

Le taux de morbidité est en général élevé, et les infections inapparentes peu nombreuses. Durant l'épidémie de Milwaukee, par exemple, l'enquête a permis d'établir que les virus ECHO 9 se trouvaient presque exclusivement dans les familles comportant des malades. Parmi ces familles, le taux d'infections inapparentes (découverte de virus en l'absence de maladie récente ou contemporaine), était de 18 %, alors que le taux de maladies « compatibles » (c'est-

à-dire suspectes d'être provoquées par un virus ECHO 9) était franchement plus élevé.

Par ailleurs, la contagiosité est élevée ; les cas familiaux multiples et l'extension rapide au sein d'une communauté, sont signalés dans un très grand nombre d'épidémies.

*Etude de nos cas personnels.* Nous n'avons pas observé, à Nancy, de franche épidémie à virus ECHO, mais des cas sporadiques divers dans leur expression clinique, et provoqués par des types différents (Lépine, de Lavergne et coll., 211 ; Gerbaut et coll., 113).

Toutefois, au cours de l'été 1960, le nombre des isolements s'est accru de façon notable, avec une nette prédominance du type 14 aux mois d'août et de septembre qui évoquait une petite épidémie.

Deux tableaux, l'un comparant, mois par mois pendant un an, les isolements de virus ECHO et ceux d'autres entérovirus, l'autre rapportant le nombre de virus ECHO de chaque type isolés pendant la même période, rendent bien compte de ce fait (Lépine, de Lavergne et coll., 211).

*Isolement des enterovirus au Laboratoire Central des Cliniques* (Pr. E. de Lavergne) de mai 1960 à mai 1961

| | ECHO | POLIO | COXSACKIE B |
|---|---|---|---|
| Mai 1960 | 2 | 3 | |
| Juin | 1 | 3 | |
| Juillet | 0 | 6 | |
| Août | 8 | 7 | |
| Septembre | 23 | 11 | |
| Octobre | 7 | 9 | 5 |
| Novembre | 3 | 7 | 1 |
| Décembre | 3 | 7 | |
| Janvier 1961 | 4 | 5 | |
| Février | 6 | 0 | |
| Mars | 3 | 6 | |
| Avril | 2 | 8 | |
| Mai | 3 | 5 | 1 |

*Type des souches de virus ECHO isolés au Laboratoire Central*
de mai 1960 à mai 1961

| | | | |
|---|---|---|---|
| 21 | souches de type | 14 | |
| 9 | — | 7 | |
| 8 | — | 9 | (Coxsackie A 23) |
| 7 | — | 16 | |
| 4 | — | 10 | (Reovirus) |
| 4 | — | 15 | |
| 3 | — | 21 | |
| 3 | — | 13 | |
| 2 | — | 18 | |
| 2 | — | 11 | |
| 1 | — | 2 | |
| 1 | — | 25 | |
| 65 | souches | | |

Les mois suivants, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'épidémie, ou de prédominance d'un type sur les autres. 108 souches de virus ECHO ont été isolées au Laboratoire Central depuis 1960.

La plupart de nos virus provenaient d'enfants âgés de 3 mois à 3 ans. Aucun virus ne put être isolé chez les nouveau-nés, ou les nourrissons de moins de 3 mois.

Parmi les observations de ces sujets, nous en avons retenu 34 dont l'étude clinique, virologique et sérologique nous paraissait suffisamment complète. Nous avons décrit, dans la partie clinique, 13 cas de méningites abactériennes, 3 exanthèmes, 2 gastroentérites (plus une accompagnée d'exanthème), 4 pharyngites ou « maladies mineures ». Il faut y ajouter 6 cas d'infection inapparente, attestée par l'isolement d'un virus ECHO et l'apparition dans le sérum des anticorps homologues — et 4 isolements de virus latents chez de simples porteurs, en l'absence de manifestation clinique et d'élévation du taux des anticorps. Deux malades, enfin, ont posé des problèmes particuliers que

nous envisagerons plus loin. Nous résumons dans un tableau ces diverses infections à virus ECHO, et les divers types de virus isolés.

TABLEAU

| TYPE DU VIRUS | NOMBRE DE VIRUS ISOLÉS | SYMPTOMATOLOGIE |
|---|---|---|
| 2 | 1 | Infection infraclinique |
| 7 | 4 | 1 Pharyngite<br>3 virus latents |
| 9 (Coxsackie A 23) | 9 | 9 méningites abactériennes |
| 11 | 1 | Exanthème |
| 13 | 1 | Diarrhée |
| 14 | 11 | 3 méningites abactériennes<br>1 exanthème + diarrhée<br>1 rhinopharyngite<br>1 infection infraclinique<br>3 virus latents<br>2 cas prêtant à discussion |
| 15 | 1 | Infection infraclinique |
| 16 | 2 | Infection infraclinique<br>Virus latent |
| 18 | 1 | Exanthème |
| 21 | 2 | Diarrhée<br>Pharyngite |
| 25 | 1 | Infection infraclinique |

## Diffusion des virus ECHO chez l'homme sain

### *Etude Virologique*

Dès les premières années de leur découverte, on mit en évidence des virus ECHO chez des sujets sains, en l'absence de tout symptôme (Ramoz Alvarez et Sabin (303).

Depuis cette époque, de nombreux travaux ont tenté de préciser l'extension des virus ECHO parmi les sujets

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| U.S.A. | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | + |
| Canada | | + | | | | + | | | + | | | | + | | | | | | | | | | | | | | |
| Mexico | + | | + | | | | | + | + | + | | + | + | + | + | + | + | | | | | | | | | | |
| Guatemala<br>Costa Rica | | + | | + | | + | + | + | | | + | | + | + | | | | | | | | | | | | | |
| Europe Occidentale | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | | | | | | | | | | | | |
| U.R.S.S. | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | + | + | + | + | | | | | | | | | |
| Japon | + | + | + | | | + | + | | + | + | + | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inde | + | | | | | | + | | | + | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Israël | | + | | | | | | | + | | | | + | | | | | | | | | | | | | | |
| Egypte | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | + | + | + | | | | | | | | | |
| Congo Belge | | | | + | + | + | + | + | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Union Sud-Africaine | | | | + | | + | | | + | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hawaï | | | | | | | | + | + | | | | + | + | | | | | | + | | | | | | | |
| Australie | | + | | + | + | + | | + | + | | + | | + | | | + | | + | | | | | | | | |
| Philippines | + | + | | + | | | | | | + | + | + | + | | | | | | + | | | | | | + | + | |
| Autres Pays | | | | Thailand | Thailand | Thailand | | | Islande<br>Thailand | | | | Thailand | | | | | | | | | | | | | | |

Distribution géographique des isolements rapportés de virus ECHO. Tableau de Gelfand.
(= The occurence in nature of the Coxsackie and ECHO Viruses) (109).

sains, les facteurs qui l'influencent, le rôle de cette diffusion inapparente par rapport aux manifestations pathologiques des infections à virus ECHO,

*Distribution géographique.* La diffusion des virus ECHO est mondiale; ils ont été retrouvés, dans des circonstances diverses, à travers la plupart des pays, comme le montre un tableau que nous empruntons à Gelfand (109). Les types 2, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 13, 14 sont les plus répandus.

Cependant, l'étude comparative de populations saines fait apparaître les variations de cette diffusion en fonction de la latitude. Parmi les sujets sains, en effet, l'incidence des virus ECHO est plus élevée dans les pays tropicaux et subtropicaux.

C'est ainsi que Ramoz Alvarez et Sabin (303-304) trouvent 5,2 % d'entérovirus non poliomyélitiques parmi des enfants âgés de moins de 4 ans à Cincinnati et, respectivement 15, 6 et 10 % parmi des enfants du même âge, à Mexico et Vera-Cruz. Hammon et coll. (132) trouvent, dans l'île de Luzon, en zone tropicale, un pourcentage remarquablement élevé d'infections à virus ECHO 1. 79 % chez des enfants de 0 à 4 ans, 83 % chez ceux de 5 à 9 ans. Les enquêtes de Melnick, en Arizona (in Rita, 313) de Vandeputte (381) au Congo Belge, confirment le nombre élevé de sujets infectés dans ces pays. Des facteurs climatiques interviennent sans doute, mais il se peut aussi que des contacts humains plus étroits dans ces régions, favorisent la contamination interhumaine.

*Variations saisonnières.* En zone tempérée, la recherche systématique de virus ECHO chez des sujets sains est plus souvent positive durant les mois d'été et d'automne. Cet aspect épidémiologique est tout à fait analogue à celui des virus poliomyélitiques.

Honig et coll. (148) ont examiné 136 enfants normaux pendant 29 mois, en Virginie. 90 % des entérovirus (dont presque la moitié de virus ECHO) ont été isolés entre juin et octobre.

Gelfand (110) de même, a prélevé systématiquement des selles chez des enfants sains, en Louisiane, de 1954 à 1956; les pourcentages d'isolements positifs (de 24 à 27 %) ont été maxima de juillet à septembre.

*L'étude de* Melnick (in Rita, 313) à Charleston et Phoenix en Arizona, met en évidence le même pic saisonnier estivo-automnal.

Dans les régions de climat constamment chaud, par contre, cette prédominance s'efface. Par exemple, Vandeputte, au Congo Belge, en 1957-1958, a isolé des entérovirus tout au long de l'année, avec de faibles variations d'un mois à l'autre.

Il semble donc que la température ambiante, jointe peut-être à d'autres facteurs climatiques (état hygrométrique de l'air?) favorise la dissémination des virus ECHO. Par quel mécanisme? Probablement surtout en modifiant les conditions d'exposition à la contagion, en facilitant le contact, et la contamination interhumains.

*Variations selon l'âge.* La diffusion des virus ECHO est beaucoup plus élevée parmi les enfants; cette notion est confirmée par la plupart des enquêtes systématiques menées en population saine.

Ramoz Alvarez et Sabin (303), étudiant 1 566 enfants sains âgés de 1 à 17 ans, à Cincinnati, en Ohio, ont trouvé des virus ECHO:

chez 5,2 % des enfants au-dessous de 4 ans,
2,6 % des enfants de 5 à 9 ans,
0,2 % des enfants de 10 à 14 ans.

Aucun virus n'a été décelé chez les sujets âgés de plus de 14 ans.

Hammon et coll. (132) aux Philippines ont isolé des virus ECHO chez 90 % des enfants de moins de 9 ans, contre 28 % chez les adultes.

Vandeputte (381) au Congo, parmi des sujets de 0 à 2 ans, 2 à 6 ans, et des adultes, a décelé des virus dans 30, 48 et 6 % des cas respectivement.

Les travaux de Honig et coll. (148), de Gelfand et coll. (110) confirment ces données.

Les enfants constituent ainsi la principale « source » du virus dans les populations saines. Il est probable que la promiscuité de l'enfance favorise la diffusion du virus, et la contamination d'un enfant à l'autre. Elle est particulièrement élevée dans les communautés infantiles (Dardanoni, 58).

*Variations selon le niveau social et économique.* Les virus ECHO, comme les autres entérovirus, se répandent beaucoup plus facilement parmi les populations de bas niveau social et économique. Ce fait, très important, est prouvé par de nombreux travaux. Par exemple, Honig (148) menant une enquête en Virginie parmi 136 enfants, pendant 29 mois, dans 2 groupes socio-économiques distincts, a trouvé des virus ECHO chez 8,3 % des enfants provenant du groupe le plus déshérité, et chez 3,1 % des enfants vivant dans de meilleures conditions sanitaires.

Gelfand (110) a tiré des conclusions analogues d'une enquête conduite en Louisiane, ainsi que Melnick en Arizona et en Virginie (in Rita, 313).

Les conditions d'hygiène défectueuses sont en effet favorables à la dissémination des virus, et les enfants placés dans ces conditions sont en contact beaucoup plus tôt avec les virus ECHO ; ce fait est bien connu en ce qui concerne les autres entérovirus, notamment la poliomyélite, et joue un rôle très important, comme nous le verrons, dans l'état d'immunité d'une population, le risque de voir survenir une épidémie, et sur la forme même que revêt la symptomatologie.

*Variations selon le sexe et la race.* Ces facteurs paraissent de peu d'importance en tant que tels, dans la diffusion des virus ECHO. Selon Gelfand (109), en effet, ils ne jouent un rôle que dans la mesure où les différences dans les conditions socio-économiques, l'hygiène, les activités, l'éducation leur sont associées, et favorisent plus ou moins

la diffusion des virus et la contamination des sujets. Le sexe, la race n'influeraient pas, par eux-mêmes, sur l'aptitude plus ou moins grande d'un sujet à l'infection.

*Enquêtes sérologiques systématiques*

Complétant la recherche de virus chez des sujets sains, la recherche systématique des anticorps spécifiques anti ECHO parmi des groupes de populations a fourni d'utiles renseignements sur la diffusion de ces virus.

Ces enquêtes mettent en évidence *la diffusion de certains types de virus ECHO.*

Krech (191) en Suisse, a trouvé chez des sujets sains, des anticorps pour les 9 premiers types de virus ECHO, sauf pour le type 4.

Gibbels et Scheid (116) ont recherché et trouvé de façon habituelle chez 195 sujets d'Allemagne de l'Ouest, des anticorps vis-à-vis des types 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 16, 18 et 24.

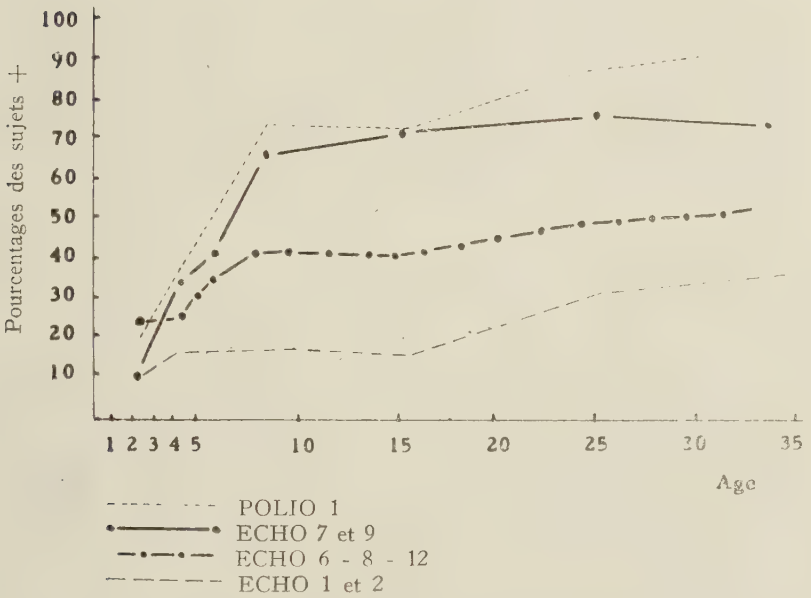
Gruia (126) en Roumanie, a décelé parmi 385 sujets bien portants appartenant à 2 collectivités industrielles, et une collectivité militaire de Bucarest des anticorps vis-à-vis des virus :

— ECHO 7 dans 63,3 % des cas,
— ECHO 9 dans 36,6 % des cas,
— ECHO 19 dans 31 % des cas.

Henigst (139) et Gelfand (108) ont procédé à une vaste enquête en Louisiane du sud. Les sérums de 472 personnes ont été examinés. Des anticorps ont été décelés chez nombre de sujets, pour les 14 premiers types de virus ECHO, sauf les types 4 et 13.

Dans l'ensemble, les anticorps anti 7 et anti 9 sont particulièrement répandus. L'inconstance des anticorps anti ECHO 4 s'expliquerait par le faible pouvoir antigénique de ce virus.

Deuxième fait très important: ces enquêtes *mettent en évidence l'inégalité de répartition des anticorps selon l'âge.* La fréquence des anticorps anti ECHO croît avec l'âge des sujets, de nombreuses statistiques s'accordent à le reconnaître (Krech, 191; Gibbels et Scheid, 116; Henigst, 139).




Pourcentage des sujets possédant des Anticorps au taux de 1/10 contre quelques types de virus ECHO, parmi 473 sujets, en fonction de leur âge (Henigst - 137) page 1022.

Henigst a dressé les courbes de fréquence de plusieurs types d'anticorps, au taux de 1/10, en fonction de l'âge des sujets examinés.

— La courbe des anticorps anti ECHO 7 et 9 croît rapidement au cours de la première décade de la vie, puis se maintient aux environs de 70 %.

— La courbe des anticorps anti ECHO 6, 8 et 12 croît plus lentement, et plafonne à 40 %.

— La courbe des anticorps anti ECHO 1 et 2 s'élève très lentement et progressivement avec l'âge des sujets, pour atteindre une positivité de 35 %.

Dans certains cas, la fréquence plus élevée des anticorps dans certaines tranches d'âge, *paraît traduire le passage d'une épidémie*, quelques années plus tôt : Gibbels et Scheid (115-116), ECHO 9.

Des études systématiques ont également porté sur des pools *de gamma-globulines humaines;* elles ont confirmé la fréquence d'une immunité pour certains types (en particulier ECHO 9) : Krech (189), Krech et Wulff (192), Karzon et coll. (171), Ormsbee et Bell (279), Neva et Zuffante (267), Hammon et coll. (132).

Quelles conclusions peut-on tirer de ces diverses enquêtes virologiques et sérologiques en population saine?

*L'importante diffusion des virus ECHO* est un fait assuré. Elle s'accroît avec certains facteurs géographiques et climatiques (pays chauds, saison chaude), elle varie en raison inverse de l'âge et du niveau socio-économique des sujets infectés. Elle est maximale dans certaines communautés infantiles où la contamination d'un enfant à l'autre est particulièrement aisée.

La diffusion des virus ECHO *chez l'enfant contraste* avec le pourcentage plus élevé d'anticorps chez l'adulte. Cette opposition suggère l'apparition d'une immunité acquise au contact du virus. Cette immunité inhiberait la prolifération ultérieure d'un virus du même type dans l'organisme. Les virus ECHO ne seraient donc pas des hôtes saprophytes de l'intestin, mais des agents déterminant une infection et une réaction immunitaire.

Des études plus complètes sont encore nécessaires pour affirmer ces faits. Il faudrait notamment pouvoir étudier en même temps chez des enfants sains, la diffusion des virus ECHO, l'apparition des anticorps et leur évolution, les réinfections éventuelles.

*Une dernière remarque* doit être faite. Nous avons parlé tout au long de ce chapitre, de sujets sains. Les infections à virus ECHO parmi des sujets sains, c'est-à-dire les infections inapparentes à virus ECHO seraient donc très fréquentes. En fait, il est difficile d'éliminer avec certitude des symptômes frustes qui ont pu passer inaperçus. D'autre part, la présence actuelle d'anticorps chez un sujet sain, peut correspondre à un épisode pathologique plus ou moins ancien, plus ou moins banal, et oublié.

On peut donc suspecter la fréquence des infections inapparentes, mais on peut difficilement s'en faire une idée précise. Il est probable qu'elles jouent un rôle dans la dissémination des virus, et que l'homme sain, silencieusement infecté, représente l'une des sources importantes de virus ECHO.

*L'étude épidémiologique successive des maladies et des infections inapparentes à virus ECHO suggère quelques réflexions.*

Elles surviennent, en effet, à des époques, en des lieux et chez des individus tout à fait analogues; il semble, en fait, que les maladies prennent leur source dans une population où préexistent des infections inapparentes.

*Quels sont donc les facteurs qui déterminent chez un sujet l'apparition d'une maladie*, plutôt qu'une infection inapparente, et les *facteurs qui influencent la survenue d'une épidémie* dans une population?

A) Comme pour la poliomyélite, il est probable que les facteurs individuels jouent un rôle notamment dans le cas des affections sporadiques; un état de fatigue, un traumatisme au sens large du terme, un déséquilibre endocrinien, ou d'autres modifications du « terrain » peuvent favoriser l'éclosion de la maladie. Il se peut qu'intervienne, chez certains sujets, une inaptitude à l'immunisation; ainsi chez les sujets qui ont eu récemment la poliomyélite, on observe une décroissance du taux des anticorps, qui accuse la divergence par rapport aux sujets normaux d'âge

comparable; chez ceux-ci, en effet, le niveau des anticorps, plus élevé déjà au départ, se maintient ou augmente avec le temps.

B) Dans la survenue d'une épidémie, interviennent certainement d'autres facteurs. L'état d'immunité joue probablement un rôle important; une épidémie ne peut se développer que si un nombre suffisant de sujets sont réceptifs, non immunisés. L'absence d'épidémie à virus ECHO 9 en France en 1956, alors que tous les pays voisins étaient touchés, fait penser qu'il existait alors, dans notre pays, un état d'immunité suffisant pour protéger la population.

Une enquête de Madame Drouhet et Celers (69) démontre d'ailleurs la grande fréquence des anticorps ECHO 9 dans trois grandes villes de France (Tours, Rouen, Le Havre).

Cependant, il se peut que d'autres facteurs interviennent non sur la réceptivité d'une population ou d'un individu donné, mais sur la virulence du virus, tels que des conditions météorologiques ou climatiques particulières.

Ces problèmes sont encore imparfaitement connus.

## CHAPITRE II

### LES MODALITES DE LA CONTAMINATION

#### I — Sources de virus

Les virus ECHO, par définition, sont des virus humains. L'homme est donc leur source principale et presque exclusive, qu'il s'agisse d'un homme malade, d'un homme atteint d'une infection inapparente, ou d'un homme sain porteur de virus.

Il est possible, toutefois, de mettre en évidence ces virus dans l'environnement de l'homme.

*L'homme, source de virus ECHO: les voies d'élimination*

Les virus ECHO peuvent être isolés, chez l'homme, à partir de divers produits, selles, écouvillonnage pharyngé, sang, liquide céphalo-rachidien. Exceptionnellement, on a pu les mettre en évidence dans le tissu nerveux prélevé par autopsie.

Seules nous intéressent ici les voies de dissémination du virus, c'est-à-dire les selles et le pharynx.

*Les selles* constituent la voie d'élimination la plus habituelle des virus ECHO. Elle est aussi la plus importante quant à la quantité du virus excrété et quant à la durée de l'élimination.

Les selles représentent, d'autre part, le matériel le plus couramment utilisé au cours des enquêtes virologiques chez des sujets sains.

*Le pharynx* est moins riche, habituellement, en virus que les selles. La durée de l'excrétion par cette voie est moins longue. Par contre, c'est dans le pharynx que sont le plus souvent isolés les virus ECHO responsables de maladies des voies respiratoires.

Des précisions sur les dates et la durée de l'élimination des virus ECHO dans la gorge et dans les selles, sont données par plusieurs auteurs, surtout au cours des épidémies de méningites abactériennes. Nous avons groupé ces données dans un tableau.

*Dates et durée d'élimination de quelques virus ECHO dans la gorge et dans les selles*

| AUTEURS | Type du VIRUS | Manifestations cliniques | Isolement du virus dans *la gorge* | Isolement du virus dans les *selles* |
|---|---|---|---|---|
| KARZON (1961) | E 4 | Méningite aseptique | Fréquent = 5 jours<br>Assez fréquent = 8 jours<br>Rare = pendant 2 semaines | Fréquent = 6 jours<br>Positif = 15e jour et même 21e jour |
| KARZON (1962) | E 6 | Méningite aseptique | Isolements fréquents | les 2 premières semaines |
| NIHOUL (1957) | E 9 | Méningite aseptique | | 40 % = 1re semaine<br>26 % = 2e semaine<br>Quelques cas = plus d'un mois |
| LEPOW (1960) | E 9 | Exanthème<br>Méningite aseptique | | 79 % = 2 semaines<br>22 % = 3e semaine<br>Quelques cas = 4 semaines |
| LANDSMANN (1962) | E 9 | « Maladie mineure »<br>Exanthème | 10 jours | 10 jours |
| WIGAND (1962) | E 9 | Méningite aseptique | 74 % = 1 semaine<br>30 % = 2e semaine | 77 % = 1 semaine<br>74 % = 2e semaine puis, décroissance rapide |

%: Pourcentage d'isolement parmi les sujets examinés.

On peut en conclure que le virus est présent dans la gorge surtout la première semaine de la maladie; il disparaît plus ou moins rapidement ensuite. Dans les selles, il s'élimine plus longtemps, mais les pourcentages d'isolement chez les sujets examinés décroissent dès la deuxième semaine; l'excrétion peut, dans certais cas, se poursuivre un mois et même plus.

A Nancy, chez nos malades atteints d'une infection à virus ECHO, nous n'avons pas pratiqué d'examens répétés et systématiques des selles et de la gorge. Chez deux enfants toutefois, nous avons décelé un virus ECHO dans les selles au bout de 22 jours (ECHO 13 - Gastroentérite) et de 36 jours (ECHO 14 - Exanthème).

Au cours des enquêtes systématiques chez des sujets sains, peu de précisions sont fournies sur la durée d'élimination des virus ECHO dans les selles. Honig et coll. (148) ont trouvé chez 2 enfants des virus ECHO pendant 2 et 3 mois respectivement. Selon Henigst et coll. (137), l'excrétion est en général brève, inférieure à un mois, mais parfois plus longue; un virus ECHO 7 a été isolé chez quelques sujets, 3 mois et demi durant.

De toute façon, il s'agit toujours d'une excrétion temporaire, et relativement limitée, à quelques semaines ou à 3, 4 mois au plus.

Nous citerons seulement quelques voies d'élimination plus rares:

Sécrétions nasales,
Cavité buccale (Wigand et coll., 402).
Liquide salivaire (Wilterdink, 404).

*Les virus ECHO dans l'environnement de l'homme*

Dans l'environnement de l'homme ont été surtout recherchés les virus poliomyélitiques et Coxsackie. Les études relatives aux virus ECHO sont peu nombreuses.

*Les Eaux. Eaux d'égout.* Des virus ECHO ont été trouvés dans des eaux d'égout et de vidange. Comme pour les

autres entérovirus, ces isolements subissent des variations qui reflètent grossièrement celles de l'infection humaine dans la même région. Horstmann et coll. (151)... ECHO 1 et 5, Bloom et coll. (29), ECHO 4.

*Eaux naturelles.* Paffenbarger et coll. (281) ont étudié dans un camp de jeunes garçons, par des prélèvements systématiques, une épidémie d'infections à entérovirus (ECHO 14, Coxsackie A 9 et B 14), inapparente dans la plupart des cas.

Ces virus ne purent être retrouvés dans l'eau de la piscine du camp. Les eaux de vidange, par contre, contenaient des virus qui, tous, étaient retrouvés parmi les campeurs.

Il n'y a pas, à notre connaissance, d'autres études sur la contamination des eaux par les virus ECHO. Selon Gelfand (109), le traitement par le chlore des eaux de boisson, joint à des mécanismes naturels d'inactivation, rendent peu vraisemblable l'existence d'une « source commune » de contamination par l'eau. Ce fait est généralement admis, en milieu urbain tout au moins pour la poliomyélite (Lepine).

Nous ne connaissons pas non plus de travaux sur le rôle éventuel *des aliments* dans la transmission des virus ECHO.

*Rôle des arthropodes.* Le rôle des arthropodes — des mouches en particulier — dans l'épidémiologie de la poliomyélite a été bien étudié. On sait que ces insectes peuvent être infectés au contact des matières fécales humaines, et parfois, intervenir dans la contamination des aliments. Cependant, elles ne sauraient être tenues responsables de l'épidémicité de la poliomyélite.

Des virus Coxsackie, et dans quelques cas, des virus ECHO (Horstmann, 151) ont aussi été isolés chez des mouches. Un rôle actif dans la transmission de la maladie n'a pas été prouvé jusqu'à maintenant. Leur contamination paraît accidentelle; il ne semble pas qu'elles soient le siège d'une multiplication du virus; leur rôle épidémiologique est probablement accessoire (Gelfand, 109).

*Présence de virus ECHO chez les Vertébrés.* Nous ne voulons pas parler, ici, bien entendu, des infections expérimentales, mais d'infections naturelles chez les vertébrés non humains. Plusieurs études ont été consacrées aux virus Coxsackie dans ce domaine. Mais pour les virus ECHO, les travaux sont rares.

Des anticorps spécifiques anti ECHO 6, 7, 8, 9, 12 ont été décelés par Flynn et Gelfand (109) chez des chiens de Nouvelle-Orléans.

Moscovici et coll. (in Gelfand, 109) ont découvert chez un porc atteint de diarrhée, en Italie, un agent neutralisé par un antisérum ECHO 8.

## 2. — Transmission des virus ECHO et voies de pénétration

La transmission des virus ECHO et leurs voies de pénétration sont très mal connues. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de documents suffisamment étayés sur ce problème. On peut toutefois penser que les virus ECHO se comportent comme les virus poliomyélitiques. La transmission peut être soit directe, par voie respiratoire ou digestive, soit indirecte par voie digestive.

La transmission est-elle surtout directe ou surtout indirecte? Le caractère hautement contagieux de certaines infections épidémiques à virus ECHO plaide en faveur d'une transmission directe interhumaine. La multiplicité des cas dans une même famille, ou dans une communauté surtout infantile ou dans un secteur de haute concentration urbaine (Galpine, 104), la survenue d'une épidémie frappant des enfants après une réunion de quelques heures à l'occasion d'une fête enfantine (Takos et coll., 362); la propagation rapide d'une épidémie dans un camp de jeunes, parmi les garçons habitant sous la même tente — alors que l'usage en commun d'objets divers, et d'une piscine ne paraît pas influencer la marche de l'épidémie (281), tous ces faits sont autant d'arguments en faveur d'une transmission directe. Mais il est difficile de préciser la

part respective que jouent la contamination respiratoire par les gouttelettes de Pflüge, et la contamination digestive par les mains sales.

La voie digestive est probablement la plus importante étant donné que l'excrétion du virus est plus abondante et plus prolongée dans les selles que dans la gorge. Elle joue sans doute un rôle exclusif dans les populations saines.

Des notions plus précises sont fournies par les cas d'infection accidentelle, et par les infections expérimentales humaines.

Hennessen (140) rapporte un cas d'infection accidentelle par un virus ECHO dans un laboratoire, après souillure des lèvres par un produit virulent.

Un cas analogue est décrit par Krech et coll. (192): infection par un virus ECHO 9 à la suite d'une souillure du visage par le liquide infecté.

*L'expérimentation humaine* démontre que certaines souches de virus ECHO peuvent être inoculées avec succès par voie nasale. Buckland et coll. (33), Tyrell et coll. (376), Philipson (291). ECHO 11, 20, 28.

## CHAPITRE III

# CONSEQUENCES DE LA PENETRATION DU VIRUS ECHO DANS L'ORGANISME

### Physiopathologie de l'infection a virus ECHO

Un virus ECHO pénètre, par voie digestive ou respiratoire, dans un organisme humain: *quel est son devenir, quelles sont les réactions* de l'hôte?

Parfois il traverse le tube digestif du sujet sans laisser de trace apparente, ni clinique, ni biologique. On parle alors de « *porteur sain* ». Nous en avons observé quelques-uns, enfants atteints de poliomyélite pour la plupart. La découverte dans leurs selles d'un virus ECHO ne s'est accompagnée d'aucun symptôme, ni d'aucun signe sérologique.

La fréquence de ces cas n'apparaît pas clairement dans la littérature; ils paraissent néanmoins l'exception.

La plupart du temps le virus détermine *une infection* qui se traduit chez l'hôte par l'apparition d'anticorps tissulaires et humoraux. Cette infection peut rester inapparente: l'augmentation du taux des anticorps sériques en est le seul stigmate.

Elle peut aussi déclencher une maladie qui en sera la traduction clinique.

Infection inapparente et infection-maladie, avec ses nombreuses variantes cliniques, correspondent, semble-t-il à des stades différents de la diffusion du virus dans l'organisme.

La diffusion des virus ECHO dans l'organisme, pour autant qu'on la connaisse, paraît obéir aux mêmes lois que celles des autres entérovirus. Sauthoff et Mittelstrass (330), Yoshioka et Horstmann (409).

*Le premier stade* est celui de la prolifération du virus dans le tube digestif, au niveau de la muqueuse, peut-être au niveau des ganglions lymphatiques et des plaques de Peyer, et au niveau des amygdales.

*Il est suivi d'une virémie transitoire,* qui précède l'apparition des signes cliniques (Yoshioka, Horstmann, 409) et qui persiste parfois quelques jours après (Sabin, 321 ; Neva, Zuffante, 267).

C'est la phase des manifestations cliniques non spécifiques (fièvre, malaise général...).

*Puis le virus*, diffusant par voie sanguine, peut se multiplier probablement dans d'autres organes.

*Une nouvelle virémie transitoire* précéderait les localisations nerveuses ; les méninges et le système nerveux seraient atteints par voie sanguine. Il n'est pas sûr cependant que la propagation le long des nerfs doive être exclue.

Ce schéma reste hypothétique. Il est satisfaisant car il permet d'établir un lien entre la prolifération et la diffusion du virus d'une part, et la traduction clinique de l'infection d'autre part. L'existence d'une virémie transitoire est en tout cas certaine.

| | |
|---|---|
| Yoshioka et Horstmann | ECHO 9 (409), |
| Sabin et Wigand | ECHO 9 (321), |
| Neva et Zuffante | ECHO 16 (267), |
| Medearis et Kramer | ECHO 18 (234), |
| Francis et Ceballos | ECHO 16 (101). |

La mise en évidence d'un virus ECHO dans le sang revêt une grande valeur diagnostique.

## Sérologie des infections a virus ECHO

Nous avons suivi la progression du virus dans l'organisme infecté. A cette agression, l'hôte réagit par l'élaboration d'anticorps tissulaires et humoraux. Les anticorps tissulaires sont mal connus. Les anticorps humoraux, par contre, peuvent être facilement décelés. Nous avons vu (Chapitre de l'étude biologique) qu'il en existe 3 sortes:

anticorps neutralisants,
anticorps fixant le complément,
anticorps inhibant l'hémagglutination.

Les anticorps inhibant l'hémagglutination sont encore peu étudiés, et n'ont pas, actuellement, de portée pratique. Nous nous limiterons donc ici à l'étude des anticorps neutralisants et des anticorps fixant le complément. Leur importance toutefois est inégale. L'existence d'assez nombreuses réactions croisées avec les anticorps déviant le complément diminue beaucoup leur valeur. L'augmentation du taux des anticorps neutralisants au cours de l'infection, par contre, est un critère essentiel du diagnostic.

Des précisions quant à la date d'apparition, au taux, à l'évolution des anticorps, ont été fournies surtout par l'étude des épidémies à virus ECHO, notamment de méningites à ECHO 9.

### *Date d'apparition*

L'apparition des anticorps à l'occasion d'une infection par un virus ECHO est précoce, du 5$^{e}$ au 12$^{e}$ jour en moyenne (Giovanardi, 118; Meyer, 250). On peut donc la plupart du temps mettre facilement en évidence une élévation du taux, si le premier sérum est prélevé dès les tout premiers jours de la maladie. Parfois, cependant, la

date d'apparition est si précoce qu'un taux élevé d'anticorps neutralisants est trouvé dès le début de l'infection ; les anticorps déviant le complément, par contre, ne se développeraient pas, dans ce cas, avant le 5e jour (Wigand et Sabin, 402).

*Le taux des anticorps* est très variable d'un cas à l'autre. Il dépend en effet du pouvoir antigénique de la souche responsable, et probablement aussi de facteurs individuels.

Des taux de 1/64 à 1/256 sont très couramment retrouvés pour les anticorps neutralisants. Ils peuvent être beaucoup plus élevés (Yoshioka : 1/1250 au bout d'un mois, lors d'une infection à virus ECHO 9).

Avec le virus ECHO 4, les taux restent, en règle, très bas ; il semble que les souches de virus ECHO4 soient faiblement antigéniques (Cf. chapitre biologique).

Pour notre part, chez 2 malades atteints de méningites à virus ECHO 9, nous avons obtenu un taux d'anticorps neutralisants de 1/512, respectivement au 24e et au 20e jour après le début de la maladie, et un taux de 1/256 chez 4 sujets, atteints d'infections à virus ECHO 9, 14 (2 d'entre eux) et 18, respectivement au 27e, 70e, 51e et 47e jour après le début.

Chez les autres malades, nous avons trouvé des taux plus bas ; il est difficile de schématiser les résultats et d'en tirer des conclusions, car les prélèvements ont été faits à des dates variables et probablement trop tardives dans certains cas. Nous n'avons pas pratiqué de réactions de déviation du complément.

### *Evolution des anticorps*

Les anticorps neutralisants et fixant le complément persistent à un taux relativement élevé, en général, *pendant plusieurs mois* — en moyenne 7 mois, selon Giovanardi

(118). Ils décroissent ensuite plus ou moins rapidement. On peut encore les déceler plusieurs années après: 3 à 6 ans, pour NEVA et MALONE (268) et pour BUSSEL (in Marcolongo, 224). Les enquêtes menées parmi des populations diverses montrent aussi la persistance d'un taux décelable d'anticorps pendant de longues années.

En fait, il existe d'importantes variations d'un cas à l'autre. Quelques exemples peuvent le mettre en évidence:

YOSHIOKA (409), parmi 15 malades atteints d'une infection à virus ECHO 9, a comparé les taux d'anticorps *au bout de 1 et de 3 mois.*

Il a constaté:

chez 10: un taux d'anticorps identique,
chez 3: une augmentation du quadruple,
chez 2: une baisse du taux, qui ne descendait pas toutefois au-dessous de 1/50.

Il a étudié pendant la même période les anticorps fixant le complément. Leur taux s'est maintenu chez 10 sur 13 malades. Ils ont disparu chez un malade.

Chez un autre, ils étaient absents tout au long de l'évolution.

WETTENDORF (399) considère qu'on ne peut établir de relation fixe entre les modifications du titre et le temps écoulé depuis le début de la maladie. Il a effectué des prélèvements échelonnés entre *2 et 32 semaines* après la convalescence pour 22 malades atteints d'infection à virus ECHO 9.

Chez 9 d'entre eux, le titre s'est maintenu ou s'est réduit de moitié.

Chez 13 autres, la baisse a été significative: le taux est descendu au 1/4 ou au 1/8 de sa valeur initiale. Il était inférieur à 1/10 dans 7 cas.

Un seul sujet a conservé un titre élevé, de 1/160.

NEVA et MALONE (268) ont observé après l'épidémie d'exanthèmes de Boston, à virus ECHO 16, une lente décroissance du taux d'anticorps fixant le complément et d'anticorps neutralisants, sur une longue période de 1 à 2 ans. Dans quelques cas toutefois, il existait au contraire, au bout de 2 ans, une augmentation du taux des anticorps neutralisants. L'absence d'augmentation conjointe du taux des anticorps déviant le complément permettait d'éliminer avec vraisemblance une réinfection.

*Quant à nous,* parmi 22 sujets atteints d'une maladie à virus ECHO, nous avons pratiqué des examens de contrôle tardifs au delà de 4 mois, dans 5 cas.

| | | |
|---|---|---|
| Méningite abactérienne ECHO 9 | 24 jours | = 1/64 |
| | *5 mois* | = 0 |
| Méningite abactérienne ECHO 14 | 41 jours | = 1/32 |
| | *7 mois* | = 0 |
| Méningite abactérienne ECHO 14 | 1 jour | = 0 |
| | *7 m. 1/2* | = 1/4 |
| Exanthème ECHO 11 | 11 jours | = 1/64 |
| | *7 mois* | = 1/32 |
| Pharyngite ECHO 14 | 28 jours | = 1/64 |
| | 70 jours | = 1/256 |
| | *4 mois* | = 1/8 |

Au bout de 7 mois, un sujet n'avait plus d'anticorps neutralisants dans son sérum, un autre en possédait encore au taux de 1/4 et un troisième au taux de 1/32.

*Anticorps chez les nouveau-nés et les jeunes nourrissons*

*Transmission des anticorps maternels.* La transmission des anticorps de la mère à l'enfant à travers le placenta paraît démontrée par la découverte d'anticorps chez les nouveau-nés dès la naissance.

Moscovici et Maisel (257) ont étudié 172 prématurés pendant 2 ans. Chez la moitié d'entre eux, ils ont trouvé dès la naissance des anticorps anti ECHO 9 et 18.

Ils ont, en même temps, démontré que les entérovirus sont généralement absents de l'intestin durant le premier mois. De leur propre aveu, toutefois, ils n'ont pas établi statistiquement de relation entre l'absence de virus dans l'intestin, et la présence d'anticorps dans le sérum de ces enfants.

Un cas d'infection par un virus ECHO chez un nourrisson, malgré la présence d'anticorps homologues préalables, transmis sans doute par la mère, a été décrit par Eichenwald et Kotsevalov (81).

D'autre part, Cramblett et coll. (52) ont décelé des anticorps ECHO 1, 2, 8, 11 et 20 dans le sang du cordon, mais à des taux généralement bas. Si le taux des anticorps atteignait 1/16 ou davantage, ils pouvaient persister pendant 10 mois.

*Aptitude des nouveau-nés à élaborer des anticorps*

Eichenwald et Kotsevalov (81), dans une intéressante étude portant sur 4 000 nourrissons d'une nursery pendant 5 ans, ont prouvé que de très jeunes enfants étaient capables d'élaborer des anticorps à la suite de diverses infections virales.

17 enfants — 12 prématurés et 5 enfants à terme — furent infectés par un virus ECHO 18. 3 autres, en même temps qu'ils présentaient de la diarrhée, éliminèrent dans leurs selles un virus ECHO 9. Chez 4 enfants, en outre, fut démontrée une infection par un virus ECHO 20, sans manifestation clinique.

Pour tous ces enfants, une apparition rapide des anticorps spécifiques correspondant au virus isolé, fut mise en évidence; le taux maximum était atteint environ 3 semaines après le début. Il n'y avait aucune différence dans l'aptitude à former des anticorps, en fonction du poids de naissance, de la prématurité, de l'âge et du poids au moment de la maladie.

Selon les auteurs, toutefois, cette aptitude n'exclut pas certaines particularités de la réponse immunologique du nouveau-né ou du jeune nourrisson, ainsi que le suggère sa sensibilité à certaines infections (Coxsackie, herpès, virus des inclusions cytomégaliques).

## CHAPITRE IV

### ASSOCIATION DES VIRUS ECHO AVEC D'AUTRES ENTEROVIRUS

L'épidémiologie des infections à virus ECHO est très analogue à celle des autres infections à entérovirus. Il n'est donc pas étonnant que l'on rencontre fréquemment, dans une population, d'une part des infections associées où le virus en cause varie d'un sujet à l'autre, d'autre part des infections mixtes, où deux virus infectent ensemble, ou successivement, le même individu. Théoriquement, on peut envisager plusieurs possibilités :

1. — Les deux infections peuvent évoluer parallèlement et indépendamment l'une de l'autre.

2. — Les deux infections peuvent se modifier l'une au contact de l'autre, soit dans le sens d'une aggravation, soit dans le sens d'une inhibition de l'une par l'autre, c'est-à-dire d'une interférence. En pratique, il est extrêmement difficile de savoir quels effets réciproques deux infections à entérovirus exercent l'une sur l'autre, et ceci pour plusieurs raisons :

— la propagation différente de deux, ou de plusieurs entérovirus dans une population, ou chez un seul individu, dépend de facteurs complexes, et notamment de l'état immunitaire préalable de l'hôte ; s'il existe des anticorps pour

l'un des virus, la propagation et le développement de celui-ci sont freinés, sans qu'intervienne un phénomène d'interférence.

— d'autre part, des difficultés techniques sérieuses rendent très ardue la mise en évidence de deux entérovirus dans un seul prélèvement. L'effet cytopathogène déterminé par un mélange de deux entérovirus ne peut être inhibé que par un mélange de deux antisérums correspondants. Or, en pratique, il est presque impossible d'essayer et de tester les combinaisons des antisérums de tous les entérovirus cytopathogènes; on ne peut déceler l'association des deux virus que si une notion épidémiologique oriente vers certains types de virus — ou bien encore si les virus ont une affinité tissulaire différente, ou si l'un d'eux est pathogène pour l'animal.

Quand l'association de deux virus est reconnue, leur séparation et leur identification repose sur des techniques délicates, utilisant notamment la méthode des plages, et l'isolement par dilution terminale.

Enfin, des études sérologiques complémentaires sont indispensables. En effet, en culture de tissus, un virus peut inhiber le développement d'un autre virus néanmoins présent dans le prélèvement initial. L'étude des anticorps — notamment celle des anticorps poliomyélitiques — pourra déceler une infection mixte, malgré l'isolement d'un seul virus.

Ces problèmes rendent très difficile l'étude des infections associées et des infections mixtes à entérovirus. Elles sont encore fort mal connues.

Les mieux étudiées sont les associations entre virus poliomyélitiques et virus Coxsackie. De nombreux travaux, notamment ceux de Dalldorf leur ont été consacrés sur le plan expérimental et sur le plan épidémiologique. Il semble exister un antagonisme entre les virus Coxsackie B et les virus poliomyélitiques, alors que les virus Coxsackie A et les virus poliomyélitiques sont fréquemment associés.

En ce qui concerne les virus ECHO, les modalités de leur association avec d'autres entérovirus sont moins bien élucidées.

*Sur le plan expérimental,* plusieurs auteurs ont étudié en culture de tissus, les effets d'une infection mixte par un virus ECHO et un virus Coxsackie (Itoh, Benyesh, Melnick, 158) ou poliomyélitique (Benyesh et coll., 21; Ledinko et Melnick, 201; Lycke, 215; Sommerville, 347).

Ledinko et Melnick (201) ont associé diverses souches de virus ECHO et de virus poliomyélitiques; ils n'ont décelé aucune interférence, ou des phénomènes d'interférence très discrets.

Lycke (215), par contre, pense avoir démontré une interférence entre les virus ECHO de type 5, 6, 7, et le virus poliomyélitique de type 3.

Sommerville (347) a mis en évidence une interférence entre les virus ECHO de type 1, 2, 7 et 11, combinés de toutes les façons possibles.

Cependant aucune étude systématique des interférences entre les divers types de virus ECHO, et d'autres entérovirus, n'a été réalisée jusqu'ici, à notre connaissance.

*L'étude épidémiologique des infections, et surtout des infections épidémiques à virus ECHO,* donne des renseignements précieux, mais discordants, sur leurs rapports avec les autres entéroviroses. On trouve très fréquemment, dans une population, associés aux virus ECHO, des virus poliomyélitiques et Coxsackie, qu'il s'agisse de populations saines (Ramoz Alvarez et Sabin, 303-304), de gastro-entérites épidémiques (Grosso et Bergamini, 125) ou de méningites abactériennes, notamment de méningites à virus ECHO 6 (Crawford et coll., 54; Meyer et coll., 250), mais aussi d'autres types (Chin et coll., 39; Lepow et coll., 212; Krech, 192).

Certaines observations sont particulièrement démonstratives à cet égard:

— Selwyn et Howitt (338) ont décrit dans un groupe de familles, une « mosaïque » d'infections à entérovirus variés, dont rend compte le tableau suivant:

| | virus | Nombre de cas | mois (Année 1961) |
|---|---|---|---|
| Famille A | Polio 3 | 11 cas / 14 | Août-Octobre |
| | | 3 cas / 14 | Novembre |
| Famille B | Polio 3 | 1 cas / 14 | Septembre |
| Famille C | Coxsackie B 2 | 2 cas / 4 | Septembre-Octobre |
| | Coxsackie B 4 | 1 cas / 4 | Octobre |
| | ECHO 15 | 1 cas / 4 | Septembre-Octobre |
| Famille D | ECHO 15 | 2 cas / 8 | Novembre |
| | Polio 3 | 1 cas / 8 | Octobre |
| | Coxsackie B 4 | 2 cas / 8 | Novembre |

Ces infections étaient accompagnées de symptômes dans 4 ou 5 cas seulement.

— Johnson et coll. (162-163) ont décrit une épidémie de poliomyélites et de méningites abactériennes à Hawaï, en 1958, dans laquelle plusieurs entérovirus étaient associés: Polio 1, ECHO 9 et 15, Coxsackie B 2, B 5 et A 9. Les années précédentes, plusieurs de ces virus avaient été isolés de façon sporadique. Johnson et coll. pensèrent donc que l'épidémie était due, non à l'introduction simultanée, cette année-là, des entérovirus responsables, à Hawaï, mais plutôt de l'exaltation concomitante et inexpliquée de leur virulence.

— Zbinden et coll. (411) ont observé en Suisse une épidémie de méningites abactériennes, avec isolement simultané de 20 virus ECHO 9 et de 16 virus poliomyélitiques. Des prélèvements faits parmi des sujets témoins,

ne vivant pas au contact des malades, montraient l'absence habituelle de ces virus. Leur association chez des malades ne semblait donc pas relever du simple hasard.

Cependant, à l'opposé de ces cas, on observe des épidémies qui sont le fait d'un seul type de virus. Ce sont des épidémies « pures », où la virulence d'un seul virus paraît évincer les autres. Selon DARDANONI (58), ces faits laissent supposer un phénomène d'interférence entre une souche douée d'un pouvoir infectant particulièrement élevé, et les autres souches d'entérovirus préexistant dans la population.

De telles épidémies sont particulièrement fréquentes pour les méningites abactériennes à virus ECHO 4, et, surtout, à virus ECHO 9.

D'une façon générale, il semble que d'une année à l'autre, certaines souches prennent le pas sur les autres; les types d'entérovirus prédominant dans une population varient selon les années (Mac LEAN, 220).

La cohabitation des entérovirus dans une population répond donc à des modalités variables.

*Chez un même individu, la possibilité d'infections mixtes* a été rapportée par de nombreux auteurs. Nous citerons les observations de CHIN (38), LEPOW (212), MELNICK (240), NIHOUL (271-272), NAMÈCHE (261), parmi d'autres. Il s'agit le plus souvent d'une association entre un virus ECHO et un virus poliomyélitique. La recherche des anticorps spécifiques révèle tantôt une ascension des anticorps pour un seul virus, l'autre faisant figure de comparse (CHIN, 38), tantôt une ascension des anticorps pour les deux virus, témoignant d'une véritable infection mixte (MELNICK, 240).

L'étude de ces cas isolés est difficile, et ne permet pas de comprendre les lois qui régissent l'association de plusieurs entérovirus chez un sujet. En outre, il est souvent très difficile de déterminer quelle part revient à chaque virus dans la survenue de la maladie. Au cours d'une af-

| | Date début Polio | Isolement virus Polio | AC Polio | Isolement virus ECHO | AC ECHO | Symptômes contemporains de l'isolement d'un virus ECHO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pat... J.M.<br>22 mois | 2.7.60 | 6.7.60 )<br>12.7.60 ) = I | + + - | 26.8.60 = $E_{14}$ | 21.9.60 1/64<br>2.11.60 1/256<br>19.12.60 1/8 | 24.8.60 = Pharyngite |
| Mi... Guy<br>20 mois | 26.10.60 | 0 | - + - | 11.1.61 = E | 21.10.60 0<br>18.1.61 1/8<br>2.2.61 1/4 | 27.12.60 = Pharyngite |
| Jov... Joëlle<br>18 mois | 26.8.60 | 30.8.60 = II | - + - | 16.9.60 = $E_{16}$ | 27.8.60 0<br>21.9.60 1/4<br>12.12.60 1/8 | |
| Dim... J.L.<br>3 ans | 18.11.60 | 19.11.60 = III | - - + | 3.1.61 = ($E_{10}$)<br>1.2.61 = E | 13.12.60 0<br>20.2.61 1/64<br>10.3.61 0 | |
| Bet... Evelyne<br>1 an | 27.6.60 | 5.7.60 = III | + - + | 14.9.60 = $E_2$ | 10.9.60 0<br>4.11.60 1/32 | |
| Bour... Christian<br>22 mois | 18.9.60 | 24.9.60 = II | - + - | 30.9.60 = $E_{14}$ | 5.11.60 1/8<br>5.12.60 1/64 | |
| Mul... Liliane<br>6 ans | 17.9.60 | 24.9.60 )<br>21.10.60 ) I<br>3.1.61 )<br>1.2.61 ) III | + - - | 8.11.60 = $E_{15}$<br>11.3.61 = $E_7$ | Pour $E_{15}$ =<br>10.10.60 1/4<br>14.12.60 1/8 | |
| Dro... François<br>2 ans | 19.8.60 | 20.8.60 = I | + - - | 14.9.60 = $E_{25}$ | 20.8.60 0<br>8.11.60 1/32 | |
| Jea... José<br>8 mois 1/2 | 23.8.60 | 0 | - + -<br>21.9 = 1/200<br>2.11 = 1/200<br>12.12 = 1/50 | 24.8.60 = $E_7$<br>14.9.60 = $E_{14}$<br>13.10.60 = $E_{16}$ | Pour $E_7$ =<br>21.9.60 0<br>2.11.60 0<br>12.12.60 0 | 24.8.60<br>14.9.60 clochers fébriles<br>13.10.60 |
| Dip... Patricia<br>5 ans | 1.8.60 | 2.8.60 )<br>12.10.60 ) I | + - + | 16.9.60 = $E_7$<br>3.1.61 = $E_{14}$<br>1.2.60 = ($E_{10}$) | Pour $E_7$ =<br>4.11.60 0<br>5.12.60 0<br>11.3.60 0 | |
| Gra... Marcel<br>14 mois | 14.6.60 | 0 | + + + | 11.10.60 = $E_7$ | 2.11.60 0<br>13.12.60 0 | |
| Par... Jean<br>6 mois | 15.8.60 | 0 | + - -<br>1/100 | 19.8.60 = $E_{14}$<br>8.9.60 = $E_{14}$<br>15.9.60 = $E_{14}$ | 17.8.60 0<br>8.9.60 0 | 26.8.60 = fièvre - diarrhée |

Infections successives par virus poliomyélitique et par virus ECHO. (Cas Personnels).

fection méningée, ou méningoencéphalitique, la découverte de l'un d'eux dans le liquide céphalo-rachidien, ou dans le tissu nerveux lors de l'autopsie, rend très vraisemblable, et presque certain, son rôle pathogène. Mais que penser, lorsque les deux virus sont retrouvés dans le système nerveux? ainsi que l'ont observé Verlinde (384) et Pette (288). Aucun moyen d'étude ne permet actuellement de comprendre leur rôle respectif.

### Cas personnels

Nous avons, pour notre part, observé *quelques cas personnels d'infections mixtes* à virus poliomyélitiques et virus ECHO.

Chez douze enfants, traités pour poliomyélite dans le Service du Docteur Gerbaut, nous avons eu l'occasion d'isoler un virus ECHO dans les selles en cours d'hospitalisation. Les prélèvements ont été faits à l'occasion de pharyngite ou de poussée fébrile chez 3 malades. Tous les autres ont bénéficié d'examens virologiques de surveillance, qui ont permis la découverte fortuite d'un virus ECHO.

L'étude conjointe des symptômes cliniques, des résultats virologiques et sérologiques, permet de classer ces sujets en 3 groupes:

— 2 malades ont fait une pharyngite à virus ECHO (un type 14, un non typé).

— 6 malades ont présenté une infection inapparente à virus ECHO.

— 4 sujets ont excrété un virus ECHO, sans apparition conjointe d'anticorps dans leur sérum.

Nous verrons dans quelle mesure on peut parler ici de « virus latent » ou de « porteur sain ». Nous avons résumé ces 12 observations dans un tableau.

L'apparition de virus ECHO chez ces malades n'avait rien de surprenant; en effet, on décelait dans notre région, à cette époque, un pourcentage relativement élevé d'infections à virus ECHO, nous l'avons rappelé. Or, il est nor-

mal que nous ayons décelé plus fréquemment de telles infections chez des enfants qui faisaient l'objet d'une surveillance virologique régulière.

Le point intéressant est de savoir si la coexistence d'une infection poliomyélitique et d'une infection à virus ECHO a modifié l'une ou l'autre, et dans quel sens. Dans 9 cas sur 12, le virus ECHO a été décelé de 2 semaines à 4 mois après le début de la poliomyélite, vraisemblablement après une contamination hospitalière. Aucun phénomène d'interférence ne peut être mis en évidence ici.

Dans 3 cas (n° 6, 9, 12), le virus ECHO a été décelé moins d'une semaine après le début de la poliomyélite. On peut vraiment parler pour ces malades, d'infection concomitante, ou d'infection mixte.

Chez l'un d'eux (n° 6), on isola successivement un virus poliomyélitique de type 11, et, six jours plus tard un virus ECHO de type 14. Des anticorps apparurent chez cet enfant, pour les deux types de virus. Les deux infections ont donc évolué parallèlement, sans phénomène d'interférence évident.

Chez les deux autres (n° 9 et 12), un virus ECHO fut isolé respectivement 1 et 4 jours après le début de la poliomyélite, mais on ne put mettre en évidence de virus poliomyélitique. L'infection poliomyélitique paraissait cependant attestée par le tableau clinique, et par l'apparition d'anticorps pour les virus poliomyélitiques de type 11 et 1 respectivement, aux taux de 1/200 et 1/100.

L'absence de virus poliomyélitique décelable dans les prélèvements de selles pouvait, semble-t-il, s'expliquer de deux façons: ou bien le virus ECHO, par un phénomène d'interférence, l'avait rapidement fait disparaître du tube digestif, ou bien le développement en culture de tissu, du virus poliomyélitique, présent dans le prélèvement de selles, avait été inhibé par la présence d'un autre virus.

Ce problème, en fait, est essentiellement théorique: en effet, chez ces deux malades, le diagnostic de poliomyélite ne faisait aucun doute.

— Chez deux autres sujets, par contre, l'intrication d'un virus poliomyélitique et d'un virus ECHO nous posa des problèmes de diagnostic insolubles. Nous rapportons ici ces deux observations :

Fot... Conchita, 17 mois, entre au Service des Maladies Infectieuses le 20-8-60, avec une paralysie flasque du membre inférieur gauche. Elle vient d'ailleurs du nord du département où sévissent de nombreux cas de poliomyélites. Mais on ne met pas en évidence de virus poliomyélitique dans les selles. Le sérum contient des anticorps pour le type 2 à un taux de 1/50 à 3 reprises successives (22-8, 14-10 et 12-12-60). La réaction de déviation du complément pour la poliomyélite, le 14-10-60 donne un taux inférieur à 1/16 pour les 3 types de virus : elle n'est donc pas davantage concluante.

La poliomyélite, très vraisemblable, ne peut donc être affirmée avec certitude par la biologie.

Or, l'on isole, le 14-9-60, dans un prélèvement de selles systématique, l'ECHO 14, pour lequel l'enfant développe des anticorps :

22-8-60 = 1/4
14-10-60 = 1/256
12-12-60 = 1/64

L'évolution est lentement régressive. En décembre 1960, l'enfant est transférée dans un Centre de Rééducation, avec une parésie résiduelle du membre inférieur gauche.

On peut soulever l'hypothèse d'une infection à virus ECHO qui aurait expliqué l'ensemble de la symptomatologie, y compris les paralysies. Cependant le virus ECHO n'a pas été isolé dès le début de l'affection ; une surinfection en milieu hospitalier est plus vraisemblable. Il est impossible, quoi qu'il en soit, de trancher avec certitude.

N... Jean-Marc, 5 ans, entre au Service de Médecine Infantile le 30-8-60, après quelques jours de prodromes (pharyngite, céphalées, anorexie). A l'entrée, il présente une fièvre à 38°, une raideur méningée discrète.

L'examen neurologique est normal.

Le liquide céphalo-rachidien contient :

65 cellules, surtout lymphocytes, 0,64 g d'albumine, traces de globulines, 0,67 g de sucre.

Un traitement anti-infectieux (3 comprimés de *Rovamycine* par jour) est institué. Les signes cliniques régressent rapidement ; le L C R s'améliore.

Par ailleurs, le culot des urines est normal; les réactions tuberculiniques sont négatives.

L'enfant sort guéri le 8 septembre.

Selon les parents, il aurait présenté à la fin du mois de septembre, un nouvel épisode infectieux, avec fièvre à 39°, vomissements, raideur méningée, parésie de la jambe droite durant 3 jours.

Un certain nombre de recherches étiologiques sont restées négatives (Adénovirus, Grippe, Ornithose, Rickettsiose...).

L'enquête virologique, par contre, se révèle fructueuse, on isole:

— dans la gorge, le 3-9-60, un virus ECHO 14

— dans les selles, le 1-9-60, un virus poliomyélitique de type 1.

Le prélèvement de gorge du 19-12-60 est négatif.

Les épreuves sérologiques donnent les résultats suivants:

1 — déviation du complément pour la poliomyélite, le 22-9-60: supérieur ou égal à 1/64 pour les 3 types de virus.

2 — anticorps poliomyélitiques du type 1 au taux de 1/10, le 1er septembre et le 22 septembre.

3 — anticorps spécifiques ECHO 1-9-60 = 1/8
22-9-60 = 1/8
19-12-60 = 0

Cette observation est d'interprétation difficile: que signifie la rechute clinique avec parésie transitoire qu'aurait présentée l'enfant 3 semaines après sa sortie du service? Quel virus faut-il incriminer, en l'absence de taux d'anticorps caractéristique? Les deux virus ont-ils agi conjointement, ou successivement, ou l'un seulement d'entre eux est-il en cause? On ne peut que formuler des hypothèses.

Ces deux observations illustrent la complexité des problèmes posés, sur le plan pratique, par l'association de deux entérovirus et la difficulté de leur attribuer à l'un ou à l'autre, ou à tous les deux, un rôle pathogène.

Nous discuterons, pour terminer, quatre cas où l'isolement d'un virus ECHO, chez des enfants atteints par ailleurs de poliomyélite, ne fut pas suivi d'une apparition d'anticorps homologues (obs. 9, 10, 11, 12). Chez l'un d'entre eux, l'isolement de 3 virus ECHO de type différent, à quelques semaines d'intervalle, fut réalisé à l'occasion de poussées fébriles transitoires qui évoquaient une infection

virale. Trois hypothèses, nous semble-t-il, peuvent être avancées pour expliquer l'absence d'anticorps ECHO chez ces enfants :

— ou bien il s'agissait bien de virus latents, ne déterminant pas d'infection, ni clinique, ni infraclinique,

— ou bien les souches en cause étaient peu antigéniques ; cette hypothèse n'est pas très vraisemblable, mais ne peut être formellement éliminée,

— ou bien ces enfants présentaient une inaptitude particulière à former des anticorps, hypothèse qui pourrait expliquer notamment la prolifération successive de plusieurs types différents de virus ECHO (Obs. 9 et 10) dans l'organisme de ces sujets.

A la lumière des cas rapportés dans la littérature et de nos propres cas, nous avons exposé dans ce chapitre les principaux problèmes et les points d'intérêt que suggère l'association entre plusieurs entérovirus. En fait, seule une expérimentation humaine peut permettre de comprendre ces phénomènes. Or, depuis quelques années, cette expérimentation existe et nous lui devons déjà des éclaircissements. En effet, la vaccination systématique de certains groupes de sujets, par des souches poliomyélitiques, atténuées et vivantes, a permis de suivre la progression de ces souches dans une population, et d'étudier leur association ou leur interférence éventuelle avec les souches d'entérovirus « sauvages » préexistantes.

Plusieurs auteurs ont procédé à de telles études (Gelfand et coll., 111-112 ; Sabin, 323 ; Ingram et coll., 157 ; Ramoz Alvarez et coll., 306 ; Francis et coll., 102).

Lorsqu'une souche vaccinale poliomyélitique entre en concurrence avec une souche sauvage d'entérovirus, préexistant dans la population soumise à la vaccination, le plus souvent on observe une inhibition de la souche vaccinale (Gelfand, 111-112 ; Sabin, 323). Les souches sauvages ou « naturelles » — virus poliomyélitiques, Coxsackie ou ECHO — peuvent entraîner une suppression temporaire, partielle ou complète de la multiplication des

souches vaccinales. Ce phénomène est particulièrement net dans les populations de bas niveau socio-économique (Sabin, 324; Gelfand, 111) et dans les régions tropicales ou subtropicales (Sabin, 323), probablement parce que les souches naturelles y sont plus répandues.

Dans certains cas, pourtant, on peut observer le phénomène inverse. La souche vaccinale peut inhiber le développement et l'extension de souches sauvages (Sabin, 323). Ingram et coll. (157) ont étudié les effets de la vaccination orale par une souche poliomyélitique atténuée Sabin de type 1, chez 25 enfants âgés de 10 à 16 semaines.

Au cours de cette expérience, environ la moitié des enfants ont présenté une infection, asymptomatique, par un virus ECHO 14. Dans deux cas seulement, les auteurs ont noté, peut-être, un effet suppressif du virus ECHO sur les effets de la vaccination: excrétion retardée du virus poliomyélitique, absence d'élévation du taux des anticorps poliomyélitiques. Il semble au contraire que la souche vaccinale ait exercé, dans la majorité des cas, un pouvoir inhibiteur sur la survenue ou la persistance du virus ECHO 14, et sur l'apparition des anticorps correspondants.

Les faits observés par Hale et coll. (130) (in Dardanoni, 58) à Singapour, bien qu'ils concernent les seuls virus poliomyélitiques, nous paraissent également fort intéressants. Ces auteurs ont observé une diminution des cas de poliomyélite de type 1 après administration orale à la population d'une souche de vaccin type 2; cet effet fut attribué à un phénomène d'interférence entre la souche naturelle, neuropathogène, et la souche vaccinale atténuée.

Il semble que la dose de vaccin administrée joue un rôle important dans la concurrence qui oppose les souches naturelles et les souches atténuées. Une « charge infectante » élevée de vaccin serait ainsi capable de résister à l'effet suppressif des souches naturelles (Dardanoni, 58).

Le mécanisme même des interférences reste mystérieux. *L'interféron* ou des substances analogues jouent peut-être un rôle: Ho et Enders (145) ont en effet démontré la présence d'interféron dans des cultures infectées par du vi-

rus poliomyélitique, avec un effet inhibiteur sur la multiplication des virus poliomyélitiques, vaccinal, herpétique et des virus ECHO.

Bien des inconnues subsistent, sur les modalités et le mécanime des interférences. Ces phénomènes ont un intérêt théorique considérable, mais ils ont aussi une incidence pratique ; ils interviennent en effet, vraisemblablement, dans l'épidémiologie des infections à entérovirus. Leur compréhension est nécessaire à la mise en œuvre d'une prophylaxie efficace.

Il faut, pour être complet, signaler quelques autres associations des virus ECHO :

*Associations virales :* avec le virus des oreillons (Martineau, 228 ; Namèche, 261 ; Lepow, 213), le virus de la chorioméningite lymphocytaire (Smadel - in Melnick, 240), du zona (Von Olderhausen, 276).

*Associations bactériennes :* avec des entérobactéries au cours de gastroentérites (Ramoz Alvarez, Sabin, 305 ; Sommerville, 346), avec Hemophilus influenzae de type B, au cours d'une méningite (Wright et coll., 408).

La signification de ces associations est difficile à saisir, ainsi que le rôle respectif des deux germes. Il est impossible de déterminer à l'heure actuelle s'il s'agit de simple coïncidence, ou si l'une des infections favorise la survenue de l'autre.

QUATRIÈME PARTIE

# Diagnostic, pronostic et traitement des infections à Virus Echo

# CHAPITRE I

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic des infections à virus ECHO se fonde sur des arguments cliniques, épidémiologiques et biologiques. Tous ces éléments sont indispensables et doivent être analysés. Mais seules leur confrontation et leur interprétation permettent d'établir le rôle probable d'un virus isolé chez un sujet.

Les arguments cliniques et épidémiologiques sont pauvres, nous l'avons souligné. Peu de signes ont une réelle valeur : sur le plan clinique, le syndrome méningo-éruptif fait exception, mais il n'est pas spécifique pour autant. Les affections respiratoires, les diarrhées estivales infantiles sont encore moins spécifiques.

Les arguments épidémiologiques ont plus de valeur. En période d'épidémie, on évoque le rôle pathogène d'un virus ECHO, même devant une « maladie mineure » ou une simple poussée fébrile, surtout s'il s'agit d'un enfant, et si l'on trouve la notion d'un contage familial. Cependant, l'association possible de plusieurs entérovirus dans une population, au cours d'une épidémie, diminue beaucoup la valeur de ces arguments.

Le clinicien ne peut donc rien affirmer, mais seulement prévoir et orienter les recherches de laboratoire.

## LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Nous avons, à mainte reprise, souligné l'importance de l'étude biologique dans le diagnostic des infections à virus ECHO. Cependant, une remarque préalable s'impose : plus que dans toute autre maladie virale, les résultats doivent en être interprétés avec rigueur, grâce à la confrontation des renseignements cliniques et biologiques.

C'est dire d'emblée la grande prudence avec laquelle un isolement de virus doit être interprété, en particulier en fonction de l'origine du prélèvement. Ces remarques, qui sont autant de restrictions, doivent toujours être présentes à l'esprit lorsqu'on aborde le diagnostic biologique des infections à virus ECHO.

### Isolement du virus

#### Origine du prélèvement

*Matières fécales.* Comme pour tous les entérovirus, les selles représentent le prélèvement le plus courant et le plus fréquemment positif. Il peut être effectué de deux façons différentes :

*La méthode la plus simple*, que nous adoptons presque toujours chez l'enfant, est celle de l'écouvillonnage rectal. L'écouvillon est ensuite plongé dans un tube contenant du liquide de Hanks additionné d'antibiotiques (pénicilline, streptomycine, chloromycétine) et de mycostatiques.

*La deuxième technique* est l'extraction de selles à partir d'un échantillon de matières fécales. Celui-ci est émulsionné dans du liquide de Hanks avec antibiotiques. Deux centrifugations successives, en éliminant le culot, sont faites à 6 000 tours minute, pendant 1 heure dans une centrifugeuse réfrigérée et le surnageant de la deuxième centrifugation est conservé pour l'inoculation en culture de tissu.

*Les prélèvements de gorge et les sécrétions nasales* sont traités par écouvillonnage de façon identique.

*Les liquides céphalo-rachidiens* ne subissent aucun traitement préalable, mais la condition essentielle est l'inoculation immédiate en culture de tissu au lit du malade ou du moins, dans l'heure qui suit le prélèvement. Tous les résultats positifs que nous avons obtenus ont rempli cette condition.

*Le sang*, sang total prélevé sur oxalate ou sur héparine, est ensemencé directement dans le liquide.

*Enfin, d'autres prélèvements* (urines, extraits d'organes) peuvent être pratiqués, mais ils ne nous ont jamais donné de résultats positifs.

### Technique d'isolement

Nous avons montré précédemment que les cultures de tissus ont permis la découverte des virus ECHO, et qu'elles constituent la seule méthode pour les mettre en évidence.

*Les cultures utilisées sont:*

*Les cellules de rein de singe* (cynocéphalus Babuin) obtenues par trypsinisation selon la méthode de Dulbecco et maintenues en culture dans un milieu à l'hydrolysat de caséine ou de lactalbumine, sans sérum.

*Les cellules K B* en lignée continue maintenues dans un milieu identique avec 5 % de sérum de veau ou de poulain.

*Les cellules thyroïdiennes humaines* de 1re explantation obtenues par trypsinisation de thyroïde prélevée chirurgicalement. Lorsqu'elles forment un tapis cellulaire continu, le milieu contenant 10 % de sérum de veau ou de poulain est remplacé par un milieu sans sérum.

*Les prélèvements sont inoculés* à raison de 0,1 ml dans des tubes de culture contenant 0,9 ml de milieu.

D'une façon générale, les inoculations sont faites dans deux systèmes cellulaires au moins (R S et K B ou R S et thyroïde) à raison de deux tubes de chaque lignée par prélèvement. Ces tubes sont ensuite placés en appareil roulant à l'étuve à 36° et les cultures sont observées au microscope sans préparation tous les deux jours ou quotidiennement.

*L'effet cytopathogène.* Lorsqu'un virus ECHO est présent dans le prélèvement, l'effet cytopathogène apparaît le plus souvent au cours du premier passage dans les cultures de rein de singe.

Il se caractérise tout d'abord par l'apparition de quelques cellules arrondies plus réfringentes.

Puis, ces cellules deviennent de plus en plus nombreuses et la culture prend l'aspect de boules réfringentes isolées les unes des autres, avec disparition progressive des cellules saines allongées et étalées sur la paroi. Puis la lyse des cellules atteintes se produit et il ne subsiste plus que des débris cellulaires encore fixés à la surface du verre; la lyse est alors totale. Ces images évoquent d'emblée l'effet cytopathogène de type entérovirus.

L'aspect de l'effet cytopathogène des virus ECHO ne diffère en rien de celui des autres entérovirus; cependant le temps d'apparition des premières lésions et la diffusion à toute la culture est moins rapide que pour les virus poliomyélitiques.

Dans la plupart des cas, les lésions apparaissent vers le 5e ou 6e jour après l'inoculation dès le premier passage, mais elles peuvent se manifester seulement au cours du deuxième passage. C'est pourquoi il nous semble préférable d'effectuer toujours 2 repiquages en rein de singe. Qu'elles soient survenues au premier ou au second passage, les lésions sont plus précoces et s'étendent plus rapidement à la culture au cours du passage ultérieur, et ce fait vient confirmer la présence d'un entérovirus.

Lorsque de telles cultures infectées sont fixées et colorées à l'hémalun-éosine, on peut observer les lésions que

nous avons décrites dans l'étude des propriétés culturales des virus ECHO. Mais cet examen s'avère inutile, l'aspect au microscope sans préparation suffit à lui seul, pour un virologue averti, à évoquer la présence d'un entérovirus. La coloration à l'hémalun-éosine permet, toutefois, de distinguer l'effet cytopathogène spécial des virus ECHO 22 et 23. La présence d'un virus étant reconnue, encore faut-il préciser à quel groupe, polio, Coxsackie ou ECHO, il appartient.

L'examen des cultures de cellules K B va permettre une orientation. On sait, en effet, que les virus ECHO se multiplient difficilement dans ces cellules. Le plus souvent, alors que la culture de rein de singe est déjà totalement lysée, la nappe de cellules K B reste entièrement saine. Dans de très rares cas, les cellules K B peuvent présenter un effet cytopathogène de type entérovirus, mais toujours beaucoup plus tardif et plus discret que celui qui existe en rein de singe.

Au contraire, lorsqu'il s'agit d'un virus poliomyélitique ou d'un virus Coxsackie, les lésions surviennent simultanément dans les deux cultures.

Pour résumer schématiquement la technique d'isolement d'un virus ECHO, nous pouvons dire qu'elle procède en 2 étapes :

- constatation d'un effet cytopathogène de type entérovirus en culture de rein de singe,
- absence d'effet cytopathogène en cellules K B, cette dissociation permettant de suspecter un virus ECHO.

Il est alors possible de progresser encore de façon systématique pour éliminer avec certitude un virus poliomyélitique ou un virus Coxsackie :

- en pratiquant un typage avec les antisérums poliomyélitiques en rein de singe par la méthode des tubes verticaux. Aucun des 3 antisérums n'entraîne une protection,
- en pratiquant ensuite une inoculation au souriceau nouveau-né, l'absence de pouvoir pathogène faisant rejeter l'hypothèse d'un virus Coxsackie.

Cependant, dans la pratique courante, lorsqu'aucun effet cytopathogène n'est apparu en cellules K B, nous orientons d'emblée nos recherches vers l'identification d'un virus ECHO.

### Identification

Elle va permettre, à la fois d'affirmer qu'il s'agit d'un virus ECHO et d'en préciser le type.

L'identification est basée sur la réaction de neutralisation à l'aide d'immuns-sérums spécifiques. Son principe est extrêmement simple : la mise en contact du virus ECHO avec l'immun-sérum correspondant à son type entraîne une neutralisation, et l'inoculation de ce mélange virus-sérum en culture de rein de singe ne détermine aucun effet cytopathogène.

Toutefois, si l'on considère qu'il existe 29 types de virus ECHO, on conçoit que dans la pratique, cette réaction de neutralisation puisse être longue et fastidieuse. C'est pourquoi il est utile de connaître :

*Les procédés de simplification* auxquels il est possible d'avoir recours :

*Etude de l'effet cytopathogène* en culture de cellules thyroïdiennes : les cellules thyroïdiennes en effet ont un spectre de sensibilité comparable à celui des cellules amniotiques humaines, et la mise en culture du virus isolé permet une orientation vers certains types.

*Recherche de l'hémagglutination avec des hématies humaines* à 4° qui, si elle est positive, oriente vers l'un des types 3, 7, 11, 12, 13, 19 ou 21.

*Utilisation,* quand le titre des sérums est suffisant, de *mélanges d'antisérums* de types différents pour la réaction de neutralisation. Lorsque l'effet protecteur est constaté avec un pool de sérums, on reprend alors chacun d'entre eux afin de préciser le type.

*Choix* enfin, par priorité, des antisérums correspondant aux *types les plus souvent isolés.* Ainsi, dans notre région

nous avons rencontré par ordre de fréquence les types 14, 7, 9, 16, 15, 21, 13, 18, 11, 2 et 25. Evidemment, lorsqu'il s'agit d'une épidémie, le choix de l'antisérum est grandement facilité pour les typages des souches isolées ultérieurement, lorsqu'un virus a déjà été identifié.

Malgré ces tentatives de simplification, il n'en reste pas moins vrai que le typage d'un virus ECHO nécessite un long travail et qu'on est parfois tenté, devant certains cas sporadiques sans grand intérêt clinique, de renoncer à l'identification de ce virus dont le rôle pathogène est si peu évident. Et pourtant, il nous semble que l'intérêt scientifique doit nous faire repousser cette tentation.

C'est pourquoi nous tenterons de décrire avec précision:

### *La Technique d'identification*

*Recherche du pouvoir hémagglutinant.* Après la destruction complète des cellules de rein de singe, le liquide des tubes de culture correspondant à chacune des souches isolées est introduit dans un petit tube de Kahn placé verticalement dans un portoir à raison de 0,4 ml de suspension virale par tube.

On distribue ensuite 0,2 ml d'une suspension d'hématies humaines du groupe O à 1 % préalablement lavées 3 fois en tampon véronal et provenant de sang dont le prélèvement n'excède pas 8 jours.

Après avoir été agités, les tubes sont placés à + 4° pendant 90 minutes.

La lecture est alors pratiquée. Lorsque la réaction est négative, les hématies forment un culot à contours très nets au fond du tube. Lorsqu'elle est positive, les hématies forment un voile léger à contours flous, recouvrant toute la surface inférieure du tube. Cette réaction permet une orientation du typage en fonction des types hémagglutinants. Toutefois, comme nous l'avons montré, elle n'est pas d'une fidélité absolue et elle ne doit donc être utilisée qu'avec une certaine réserve: l'absence d'hémagglutination

n'exclut pas, par exemple, un type 7 (Mac Intosh) et inversement, certaines souches de type 4, 6 et 20 peuvent entraîner l'hémagglutination, alors que nous considérons ces types comme habituellement dépourvus de ce pouvoir.

*Titrage du virus.* Avant la réaction de neutralisation, le titre de la souche isolée doit être déterminé.

La suspension virale est diluée à raison 10. Chaque dilution est inoculée à raison de 0,1 ml par tube de culture de rein de singe, contenant 0,9 ml de milieu. On utilise 8 tubes par dilution, ce qui permet de déterminer la dose culture de tissu 50 %, c'est-à-dire la dilution déterminant une lyse dans la moitié des tubes; le titre du virus est établi 6 jours après l'inoculation.

*Réactions de neutralisation.* Les immuns-sérums spécifiques choisis sont dilués en fonction de leur titre, de façon à obtenir une concentration en anticorps 5 fois plus forte.

Chaque immun-sérum est mis en contact, en quantité égale, avec la souche diluée: la dilution correspond à 200 D CT 50 %. Le mélange est placé 2 heures à 37° après avoir été agité. Il est ensuite inoculé à raison de 0,2 ml par tube, dans 2 tubes en culture de rein de singe, qui sont ensuite placés en appareil roulant à 36°.

La lecture est faite au 3e et au 6e jour. On vérifie en même temps la lyse cellulaire dans les témoins-virus contenant 0,1 ml de suspension virale à 200 D L 50, placés dans les mêmes conditions.

Le type de virus correspond à celui de l'antisérum qui empêche la lyse cellulaire au 6e jour.

*Valeur de l'isolement d'un virus ECHO.* L'isolement d'un virus ECHO dans les selles ou dans la gorge n'est qu'un argument, insuffisant à lui seul, pour affirmer l'existence d'une infection par ce virus. L'isolement d'un virus ECHO dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien a beaucoup plus de valeur. Cependant Mme Enjal-

BERT et ses coll. (90) ont publié l'isolement de virus ECHO dans le liquide céphalo-rachidien de malades atteints de méningites à virus ECHO, mais aussi de malades atteints d'une toute autre affection.

L'absence d'isolement d'un virus ECHO, en revanche, ne permet pas d'éliminer une infection par l'un de ces virus. L'élimination peut en effet être transitoire, ou discontinue. Des prélèvements répétés doivent être effectués, dans toute la mesure du possible.

### Etude des anticorps

Les anticorps apparaissant dans le sérum des malades sont des anticorps neutralisants, fixant le complément et pour certains types, inhibant l'hémagglutination.

Nous ne possédons aucune expérience des anticorps fixant le complément, car leur étude n'est pas encore passée dans la pratique courante, nous ne les envisagerons donc pas dans ce chapitre de diagnostic biologique où nous ne faisons état que de nos travaux personnels.

Quant aux anticorps inhibant l'hémagglutination, nous les étudierons en dernier lieu: leur importance nous paraît, en effet, secondaire puisqu'ils ne correspondent en fait qu'à un nombre de types limités.

Nous avons souligné l'importance des anticorps neutralisants sur lesquels repose toute l'interprétation des infections à virus ECHO. Nous envisagerons seulement ici la technique de leur détection.

Son principe repose, comme pour l'identification du virus, sur la réaction de neutralisation. Seules, les données sont inversées. En raison de l'existence des 29 types de virus ECHO, il est évident que le type du virus en cause chez un malade doit être connu afin de mesurer quantitativement les anticorps apparus contre ce type de virus.

Il faut donc, soit avoir isolé et identifié le virus chez le malade, soit se trouver en présence d'une épidémie dont le

type est déterminé. On peut alors titrer les anticorps neutralisants dans le sérum du malade, soit avec sa propre souche, soit avec une autre souche du même type.

### Titrage des anticorps neutralisants

Il est quasiment indispensable de posséder 2 sérums pour chaque malade, l'un de la phase aiguë, l'autre de la phase de convalescence.

Comme pour le typage d'un virus, on procède par mise en contact en partie égale :

— du virus préalablement titré et utilisé à 200 D C T 50 %,

— avec des dilutions à raison 2 de chacun des 2 sérums préalablement chauffés à 60° pendant 30 minutes. Après agitation et mise à 37°, pendant 2 heures, le mélange correspondant à chaque dilution est inoculé dans 2 tubes de culture de rein de singe. Des témoins-virus sont ajoutés dans les mêmes conditions.

La lecture est effectuée au 3e et au 6e jour. On détermine alors le titre de chaque sérum ; il correspond à la dilution la plus élevée empêchant l'apparition de l'effet cytopathogène.

### Titrage des anticorps inhibant l'hémagglutination

Comme les anticorps neutralisants, les anticorps inhibant l'hémagglutination sont spécifiques de type. Leur recherche ne peut donc être pratiquée que dans les cas où un virus d'un type hémagglutinant a été isolé. Cette recherche est donc d'un intérêt assez limité. Quant à la signification exacte de ces anticorps dans la maladie, elle est encore mal précisée.

Cependant, au cours de notre étude, nous avons recherché les anticorps inhibant l'hémagglutination, c'est pourquoi nous décrirons brièvement notre technique.

Les sérums préalablement chauffés à 60° pendant 30 minutes sont traités au kaolin selon la méthode de Rosen pour éliminer les inhibiteurs non spécifiques. Ils sont ensuite dilués à raison 2 et mis en contact en quantité égale, avec la suspension virale, dont le pouvoir hémagglutinant a été titré, et qui est utilisé dans cette réaction à 8 unités hémagglutinantes. Des témoins sont ajoutés. Ils comportent :

— des témoins hématies,
— des témoins sérums,
— des témoins virus (à 8 unités hémagglutinantes).

La lecture est effectuée quand les témoins virus présentent une hémagglutination nette, c'est-à-dire après 90 minutes environ.

### Valeur des anticorps

L'élévation du taux des anticorps spécifiques, entre la période aiguë de la maladie, et la période de convalescence — c'est-à-dire après un intervalle de 10 à 15 jours — est nécessaire pour affirmer le rôle du virus homologue. Une différence de 3 tubes au moins doit être exigée. En son absence, le diagnostic reste douteux, il ne peut être affirmé.

Dans certains cas de prélèvements trop tardifs, on obtient d'emblée un taux élevé d'anticorps. On peut lui accorder une certaine valeur, s'il est suffisamment élevé (de l'ordre de 1/64) et si l'on assiste dans les semaines suivantes, à sa décroissance progressive.

### Conclusion

Nous avons pu suivre le cheminement du diagnostic biologique des infections à virus ECHO. Procédant par étape, il répond à des règles précises dont l'application stricte, souvent longue, est le gage d'un travail scientifique de valeur. On peut espérer que dans l'avenir, certaines techniques seront simplifiées. L'étude plus poussée des anti-

corps inhibant l'hémagglutination, la recherche d'une réaction de fixation du complément pour le groupe des virus ECHO, ouvriront peut-être de nouvelles perspectives.

## INTERPRETATION DES RESULTATS

La synthèse des données cliniques, épidémiologiques et biologiques permet d'établir le rôle probable d'un virus isolé chez un sujet.

On peut ainsi déceler un virus ECHO :

*Chez un Porteur sain.*

Le virus ECHO traverse le tube digestif sans déterminer la moindre infection, même inapparente, sans provoquer l'apparition d'anticorps sériques.

*Chez un Porteur atteint d'une autre maladie.*

Ici encore le virus ECHO ne détermine aucune infection comme en témoigne l'absence d'une augmentation du taux des anticorps sériques. Le malade présente par ailleurs une affection sans rapport avec la présence de virus ECHO dans son organisme.

*Au cours d'une infection inapparente à virus ECHO.*

Les anticorps spécifiques augmentent dans le sérum, mais aucun symptôme n'apparaît.

*Au cours d'une maladie à virus ECHO.*

Dans ce cas, un lien peut être établi entre la maladie et l'isolement du virus. Cette affirmation doit être formulée avec la plus grande prudence, et doit être soumise à certaines règles :

virus bien caractérisé,

apparition conjointe d'anticorps sériques à un taux croissant,

simultanéité de la maladie, de l'isolement viral et de l'augmentation des anticorps,

maladie classée parmi les manifestations habituelles des virus ECHO, grâce à des études statistiques, épidémiologiques et expérimentales,

absence constante d'une autre étiologie.

Ce point est particulièrement important. En effet, l'absence d'une autre étiologie n'est pas toujours facile à prouver, et doit être recherchée systématiquement, notamment par des examens bactériologiques et des épreuves sérologiques.

En fait, il est difficile d'acquérir la certitude. Deux faits peuvent encore y aider :

*l'origine du prélèvement :* en effet, nous l'avons dit, l'isolement d'un virus dans le liquide céphalo-rachidien ou dans le sang, revêt une beaucoup plus grande valeur que l'isolement dans les selles ou la gorge.

*la notion d'une épidémie :* si le même virus est retrouvé, à l'occasion des mêmes symptômes chez plusieurs malades, le rôle pathogène de ce virus sera d'autant plus probable.

La voie du diagnostic des infections à virus ECHO est difficile, semée d'obstacles. Les efforts conjugués du clinicien et du biologiste permettent souvent de les surmonter, mais dans certains cas il faut reconnaître leur impuissance.

## CHAPITRE II

### PRONOSTIC ET TRAITEMENT

#### Pronostic

*Le pronostic favorable* des maladies à virus ECHO est une de leurs caractéristiques. Elles n'offrent, en règle, aucune gravité et guérissent en quelques jours. Les cas que nous avons observés, méningites, exanthèmes, diarrhées, pharyngites et « maladies mineures » n'ont à aucun moment, soulevé la moindre inquiétude.

*Il y a toutefois des exceptions* dans la littérature. Nous avons vu que les virus ECHO peuvent déterminer des paralysies pseudo-poliomyélitiques. Le plus souvent, ce sont des parésies, ou des paralysies frustes, régressives. Cependant plusieurs cas de paralysies durables ont été décrits (Sanford, Sulkin, 329; Plager, 295).

Selon Wehrle (391), et selon Lepow (213), des parésies discrètes seraient même très fréquemment décelables au décours des méningites abactériennes. Nous n'en avons observé aucun cas pour notre part.

Deux cas de pseudopoliomyélite bulbospinale avec troubles respiratoires, et décès, ont été rapportés par Steigman et coll. et attribués à un virus ECHO 2 et un virus ECHO 11. Le problème dans ces cas, est d'éliminer avec certitude le rôle d'un virus poliomyélitique: c'est ainsi que

Verlinde (384) et Pette (288) ont pu démontrer l'association d'un virus ECHO 9 et d'un virus poliomyélitique de type 2 dans le bulbe d'un enfant mort en 24 heures dans un état fébrile avec coma.

Des manifestations encéphalitiques plus ou moins impressionnantes peuvent accompagner une méningite abactérienne, ou dominer le tableau clinique. Elles sont en règle régressives, et de bon pronostic.

Dans le domaine des gastro-entérites infantiles, quelques cas mortels ont été décrits: 2 cas, par Bergamini (24) à ECHO 11; 4 cas, par Felici (95). Ils sont tout à fait exceptionnels. La bénignité des gastroentérites à virus ECHO est une règle presque constante.

Les affections respiratoires de même sont bénignes. Seule une observation de Butterfield (36), que nous avons citée, fait exception (Tableau clinique et radiologique de pneumonie « interstitielle » chez un nouveau-né. Découverte à l'autopsie d'un virus ECHO 19 dans divers organes).

### Traitement

Le traitement des infections à virus ECHO *n'est pas spécifique*. On ne connaît aucun médicament, aucune substance antivirale, qui soit régulièrement active contre les entérovirus, et contre les virus ECHO en particulier. Le G 812 n'a pas été utilisé, à notre connaissance, au cours des maladies à virus ECHO. Dans la poliomyélite on avait espéré une certaine efficacité de ce produit (Sedallian, 336). Elle ne paraît pas se confirmer.

Les effets de l'interféron et des substances voisines sur les entérovirus sont encore peu connus, et sans application pratique.

Les gamma-globulines ne peuvent avoir qu'une action préventive, avant que le virus ne soit fixé sur les tissus. Or, le diagnostic à ce stade est bien illusoire, sauf en période d'épidémie.

Aussi, doit-on se contenter, dans la pratique, d'un traitement symptomatique. D'intérêt mineur chez l'adulte, il est

important chez le nourrisson, où une réhydratation correcte, l'usage des antibiotiques pour éviter une surinfection microbienne, sont des gestes thérapeutiques parfois nécessaires.

Dans les formes paralytiques, la rééducation et la physiothérapie peuvent être utiles.

*La Prophylaxie est inexistante.* Aucun vaccin n'a été préparé jusqu'à ce jour. En fait, la bénignité habituelle de la maladie en réduit beaucoup l'intérêt. Dans le cas de la femme enceinte, il paraît prudent d'éviter le contage et d'administrer des gamma-globulines, bien que l'efficacité n'en soit pas certaine.

# Conclusions

La question des infections à virus ECHO est en pleine évolution. C'est ce qui en fait l'intérêt, c'est aussi ce qui en fait la difficulté et l'incertitude.

Le bilan des dix dernières années est fructueux : nous avons assisté à la découverte des virus orphelins, à la recherche patiente et rigoureuse de leur rôle pathogène chez l'homme. Dans un certain nombre de maladies, ce rôle est maintenant assuré : nous avons décrit les infections du système nerveux, les exanthèmes, les gastroentérites, les affections respiratoires et les « maladies mineures » à virus ECHO.

Mais la diffusion de ces virus dans l'espèce humaine dépasse le cadre de la pathologie. La maladie n'est pas, semble-t-il, le mode de réaction le plus habituel d'un sujet à l'infection par ces virus. Les motifs qui déterminent l'apparition des symptômes morbides restent mystérieux. La plupart du temps l'infection demeure silencieuse, infraclinique. Il en est ainsi pour les virus ECHO, comme pour les virus poliomyélitiques et Coxsackie.

L'association de plusieurs entérovirus dans une même population, ou chez un même individu, est fréquemment reconnue. Elle pose le problème de leur action réciproque. Ce phénomène peut être mis en évidence dans certains cas privilégiés. Il est sous la dépendance de plusieurs facteurs dont quelques-uns, seulement, commencent à être connus.

Son intérêt est non seulement théorique, mais aussi pratique, car il intervient probablement dans l'épidémiologie des infections à entérovirus ; il peut aussi modifier les conditions de la vaccination antipoliomyélitique.

Le diagnostic des infections à virus ECHO est surtout biologique : l'isolement, l'identification du virus, la mise en évidence des anticorps neutralisants dans le sérum du sujet infecté, doivent néanmoins être interprétés à la lumière des données cliniques et épidémiologiques.

Dans les années qui viennent, il faut s'attendre à de nouvelles perspectives. On peut en effet prévoir la découverte de nouveaux agents, l'extension du rôle pathogène des virus ECHO à d'autres syndromes. Sans doute verra-t-on se modifier le cadre des Entérovirus.

Les progrès de l'immunologie, la compréhension meilleure des rapports entre le virus et l'hôte permettront peut-être de mieux comprendre les facteurs qui président à l'apparition d'une maladie, en particulier à l'atteinte du névraxe par les entérovirus.

On peut aussi espérer l'avènement de nouvelles techniques dans le diagnostic biologique de ces infections.

Sur le plan thérapeutique, l'étude des substances antivirus se poursuit. Il se peut qu'une drogue active contre les entérovirus et contre les virus ECHO, soit découverte. Elle présenterait surtout un intérêt dans les formes neurologiques.

Tels sont les points d'intérêt, et les principaux développements que suggère l'étude actuelle des infections à virus ECHO.

## BIBLIOGRAPHIE

Notre bibliographie, surtout clinique, ne comporte que quelques références de biologie.


1. Adair (C.-V.), Ross (L.-G.), Smadel (J.-R.). — Aseptic meningitis, a disease of diverse etiology : clinical and etiologic studies on 854 cases. *Ann. intern. Med.*, 1953, **4**, 675-704.
2. Adams (J.-M.). — Acute viral exanthems. *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1960, **7**, 869-879.
3. Albano (A.), Salvaggio (L.). — Sindrome similinfluenzale da virus ECHO tipo 7. *Boll. Ist. Sieroter Milan*, 1960, **39**, 479-482.
4. Alphonse (P.-F.). — Clinique des infections dues aux virus ECHO. *Rev. med. Suisse Rom.*, 1961, **81**, 422-432.
5. Andrews (C.-H.). — The common cold and other minor respiratory infections. *Brit. med. Bull.*, 1959, **15**, 221.
6. Archetti (I.), Felici (A.), Russi (F.), Fua (C.). — Recherches sur la définition étiologique de la méningo-névraxite des Marches, à l'occasion de l'épidémie estivo-automnale de 1955. *Sci. med. ital.*, 1956, **5**, 321.
7. Archetti (I.), Felici (A.). — I virus ECHO e loro rapporti con gli altri enterovirus. *Riv. Ist. Sierot. Ital.*, 1960, **35**, 288-303.
8. Archetti (I.), Steve Bocciarelli (D.), Violante (A.). — Studio al microscopio elletronico della miosite dei topi neonati inoculati con virus ECHO 9 osservazioni sulla struttura del virus. *R. C. Ist. sup. Sanita*, 1961, **24**, 826-833.
9. Arnold (J.-H.), Enders (J.-F.). — Disease in Macacus Monkeys inoculated with ECHO viruses. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1959, **101**, 513-519.
10. Artenstein (M.-S.), Weinstein (L.). — Hospital acquired enterovirus infections. *New. Engl. J. Med.*, 1962, **267**, 1005-1010.
11. Askhenazi (A.), Melnick (J.-L.). —Topics in microbiology - Enteroviruses : a review of their properties and associated diseases. *Amer. J. Clin. Path.*, 1962, **38**, 209-229.
12. Babudieri (B.). — I virus ECHO nell'infanzia. *Lattante*, 1957, **28**, 449-457.
13. Bach (K.). — Zur Frage der Virus - Meningitis. *Med. Klin.*, 1957, **52**, 46-49.
14. Barnett (E.-W.), Nasou (J.-P.), Utz (J.-P.), Baron (S.). — Antibodies to enteroviruses in hypo gammaglobulinemic patients. *New Engl. J. Med.*, 1960, **262**, 563-565.

15. Baroyan (O.-V.), Gailonskaya (I.-N.), Grigoryan (I.-K.). — (Intestinal viruses and their role in the infectious pathology of man. Aseptic serous meningitis.)
*Sovetsk. Med.*, 1961, **25**, 53-64.
16. Barron (A.-L.), Karzon (D.-T.), Pollock (B.-F.). — Isolation of ECHO virus type two from the cerebrospinal fluid in aseptic meningitis.
*J. Dis. child.*, 1958, **95**, 235-239.
17. Barron (A.-L.), Karzon (D.-T.). — Cultivation of enteroviruses in hamster kidney tissue culture.
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1959, **100**, 316-320.
18. Baumann (Th.). — Meningitis serosa durch ECHO virus 9.
*Schweiz. med Wschr.*, 1959, **89**, 686-687.
19. Baumann (Th.), Barben (M.), Marti (R.), Hassler (A.), Krech (U.). — Erkrankungen durch ECHO virus type 9, eine epidemiologische, klinische und virologische-serologische Studie.
*Schweiz med. Wschr.*, 1957, **87**, 307-315.
20. Bentegeat (J.), Marc (Y.). — Les névraxites virales.
*Presse Med.*, 1961, **69**, 2441-2445 et 2501-2504.
21. Benyesh (M.), Itoh (H.), Hsiung (G.-D.), Melnick (J.-L.). — Mixed infections between ECHO and Polioviruses.
*Fed. Proc.*, 1957, **16**, 406.
22. Berg (G.), Clarke (N.-A.), Kabler (P.-W.) — Interrelationships among ECHO virus types 1, 8 and 12.
*J. Bact.*, 1962, **83**, 556-560.
23. Berg (R.-B.), Rosenthal (M.-S.). — The in vitro replication of measles and ECHO 9 viruses in human and simian leucocytes.
*Amer. J. Dis. child.*, 1961, **102**, 651-652.
24. Bergamini (F.), Bonetti (F.). — Episodio epidemico di gastroenterite acuta da virus ECHO 11 in un Brefotrofio.
*Boll. Ist. Sieroter Milan*, 1960, **39**, 510-515.
25. Berger (E.), Schefer (A.), Bodish (J.), Bürgin-Wolff (A.). — Untersuchungen bei neuen Virus Meningitiden im Basler Kinderspital.
*Schweiz Med. Wschr.*, 1959, **89**, 686, in Marcolongo (224).
26. Berglund (A.), Böttiger (M.), Johnsson (T.), Westermark (S.-E.). — An outbreak of aseptic meningitis with a rubella-like rash probably caused by ECHO virus type 9.
*Arch. Ges. Virusforsch.*, 1958, **8**, 294-305.
27. Bieber (G.). — Sopra una epidemia di meningite asettica benigna (considerazioni cliniche, epidemiologiche e virologiche).
*Riv. Clin. pediat.*, 1960, **65**, 67-81.
28. Blattner (R.-J.). — Aseptic meningitis due to strains of ECHO virus.
*J. Pediat.*, 1958, **52**, 245-249.
29. Bloom (H.-H.), Mack (W.-N.), Krueger (B.-J.), Mallmann (W.-L.). — Identification of enteroviruses in sewage.
*J. infect. Dis.*, 1959, **105**, 61-68.
30. Boissard (G.-P.-B.), Stokes (L.-J.), Macrae (A.-D.), Mac Callum (F.-O.). — Isolation of viruses related to ECHO virus type 9 from outbreaks of aseptic meningitis.
*Lancet*, 1957, **1**, 500.
31. Bradley (W.-H.). — Outbreaks of obscure cause simulating poliomyelitis.
Assoc. européenne contre la Poliomyélite. IV[e] Symposium, Bologne, sept. 1956, p. 49-55.
32. Brown (G.-C.), Arbor (A.), Lenz (W.-R.), Agate (G.-H.). — Laboratory data on the Detroit poliomyelitis epidemic 1958.
*J. Amer. Med. Ass.*, 1960, **172**, 807-812.

33. Buckland (F.-E.), Bynoe (M.-L.), Philipson (L.), Tyrell (D.-A.-J.). — Experimental infection of human volunteers with the U virus; a strain of ECHO virus type 11.
*J. Hyg.* (Lond.), 1959, **57**, 274-284.

34. Buckland (F.-E.), Bynoe (M.-L.), Rosen (L.), Tyrell (D.-A.-J.). — Inoculation of human volunteers with ECHO virus type 20.
*Brit. Med. J.*, 1961, **1**, 397-400.

35. Buser von (M.), Krech (U.), Moeschlin (S.). — Zur Klinik und Verbreitung des Orphan-Virus: Bericht über 1 Fall mit paralytischer Myelitis durch ECHO-Virus typ 4.
*Helvet. med. Acta*, 1957, **24**, 434-442.

36. Butterfield (J.), Moscovici (C.), Berry (C.), Kempe (C.-H.). — Cystic emphysema in premature infants. A report of an outbreak with the isolation of type 19 ECHO virus in one case.
*N. Engl. J. Med.*, 1963, **268**, 18-21.

37. Chang (T.-W.), Weinstein (L.). — Relationships of cerebrospinal fluid pleocytosis to recovery of ECHO 9 virus.
*J. Amer. Med. Ass.*, 1962, **182**, 1040-1042.

38. Chin (T.-D.-Y.). — Discussion in viruses in search of disease.
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 354.

39. Chin (T.-D.-Y.), Beran (G.-W.), Wenner (H.-A.). — An epidemic illness associated with a recently recognized enteric virus (ECHO 4). II Recognition and identification of the etiologic agent.
*Amer. J. Hyg.*, 1957, **66**, 76-84.

40. Clarke (M.), Ormsby (M.-L.), Rhodes (A.-J.). — Clinical syndromes caused by the adenoviruses and ECHO viruses.
*Pediat. Clin. N. Amer.*, 1958, **5**, 301-312 (in Symposium on recent clinical advances).

41. Clarke (M.), Hunter (M.), Mac Naughton (G.-A.), Seydlitz von (D.), Rhodes (A.-J.). — Seasonal aseptic meningitis caused by Coxsackie and ECHO viruses. Toronto, 1957.
*Canad. med. Ass. J.*, 1959, **81**, 5-8.

42. Committee on the ECHO Viruses. — Nat. Foundation for infant. paralysis. Enteric cytopathogenic human orphan (ECHO) viruses.
*Science*, 1955, **122**, 1187-1188.

43. Committee on the Enteroviruses. — Nat. Foundation for infantile paralysis. The Enteroviruses.
*Am. J. Publ. Health.*, 1957, **47**, 1556-1566.

44. Committee on Enteroviruses.
*Virology*, 1962, **16**, 501-504.

45. Constable (F.-L.), Howitt (L.-F.). — Outbreak of ECHO type 9 infection in a children's home.
*Brit. Med. J.*, 1961, **1**, 1483-1486.

46. Cooney (M.-K.), Boyd (L.-E.), Bauer (H.). — ECHO 9 virus antibody titrations in HELA cell system.
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1959, **101**, 180-182.

47. Covernton (J.-S.), Miles (J.-A.-R.). — Further observations on a epidemic of aseptic meningitis at Port Augusta.
*Med. J. Aust.*, 1953, **2**, 877-879.

48. Cramblett (H.-G.), Moffet (H.-L.), Middleton (G.-K.), Black (J.-P.), Schulenberger (H.), Yongue (A.), Winston-Salem. — ECHO 19 virus infections; Clinical and laboratory studies.
*Arch. Intern. Med.*, 1962, **110**, 574-579.

49. Cramblett (H.-G.), Rosen (L.), Parrott (R.-H.), Bell (J.-A.), Huebner (R.-J.), Mc Cullough (N.-B.). — ECHO viruses associated with respiratory disease in children.
*Amer. J. Dis. child.*, 1957, **94**, 407-408.

50. Cramblett (H.-G.). — Infection with ECHO viruses and observed illenesses in human beings.
*Postgrad Med.*, 1959, **25**, 359-364.

51. Cramblett (H.-G.), Rosen (L.), Parrott (R.-H.), Bell (J.-A.), Huebner (R.-J.), Mac Cullough (N.-B.). — Respiratory illness in six infants infected with a newly recognized ECHO virus.
*Pediatrics*, 1958, **21**, 168-177.

52. Cramblett (H.-G.), Wilken (F.-D.), Langmark (M.), Porter (J.). — Patterns of transplacental transfer of neutralizing antibodies against ECHO virus types 1, 2, 8, 11, 20.
*Amer. J. Hyg.*, 1961, **73**, 90-95.

53. Crawford (M.), Macrae (A.-D.), O'Reilly (J.-N.). — An unusual illness in young children associated with an enteric virus.
*Arch. Dis. childh.*, 1956, **31**, 182-188.

54. Crawford (I.-P.), Meyer (H.-M.), Rogers (N.-G.), Miesse (M.-L.), Bauknead (A.-S.). — The laboratory diagnosis of aseptic meningitis. III Intern. Congr. Clin. Path. - Eight colloquia on clinical Pathology. Bruxelles, 1958, p. 435, in Marcolongo (224).

55. D'Allessandro (G.), Dardanoni (L.). — Bacterial and viral etiology of diarrheal diseases in infancy.
*Riv. Ist. sieroter. ital.*, 1961, **36**, 129-137.

56. Dalldorf (G.). — Sparing effect of Coxsackie virus infection on experimental poliomyelitis.
*J. exp. Med.*, 1951, **94**, 65-71.

57. Dalldorf (G.). — The enteroviruses and paralytic disease, in viral infections of infancy and childhood-Symposium n° 10 of the section on microbiology. The New-York Academy of medicine, ed. by Harry M. Rose - Hoeber Harper New-York, 1960, p. 128-144.

58. Dardanoni (L.). — Il fenomeno di interferenza nelle infezioni da virus enterici.
*Riv. Ist. sieroter. ital.*, 1962, **37**, 413-427.

59. Dardanoni (L.), Zaffiro (P.). — Alcuni casi di reinfezione da virus ECHO 7.
*Riv. Ist. sieroter ital.*, 1960, **35**, 564-574.

60. Davies (J.-W.), Mc Dermott (A.), Severs (D.). — Epidemic virus meningitis due to ECHO 9 virus in Newfoundland.
*Canad. Med. Ass. J.*, 1958, **79**, 162-167.

61. Davis (D.-C.), Melnick (J.-L.). — Association of ECHO virus type 6 with aseptic meningitis.
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1956, **92**, 839-843.

62. Davis (D.-C.), Melnick (J.-L.). — Poliomyelitis and aseptic meningitis. A two-year field and laboratory study in Connecticut.
*J. Lab. and Clin. Med.*, 1958, **51**, 97, in Marcologo (224).

63. Decoux (J.). — Symptomatologie, épidémiologie d'une affection à virus ECHO apparue en Belgique en 1956.
*Brux. méd.*, 1957, **37**, 295-304.

64. Dietrich (F.). — Abakterielle Meningitis (Bericht über 25 Erkrankungen durch ECHO-virus- typ 9).
Ärztl Wschr., 1957, **12**, 985-988.

65. Dostal von (V.), Gadeke (R.), Mittelstrass (H.-K.), Reimold (G.). Sauthoff (R.), Thomssen (R.), Vivell (O.). — Symptomatik, Erregernachweis, und serologische Untersuchungen bei Entero-Virusinfektionen im Kindesalter.
*Dtsch med. Wschr.*, 1960, **85**, 1301-1306, 1331-1337.

66. Drouhet (V.). — Infections à virus entériques non poliomyélitiques et syndromes cliniques associés.
Association européenne contre la Poliomyélite. VI[e] Symposium, Munich, 7-9 sept. 1959, p. 155-160.
Ed. Masson. Paris, 1960,

67. Drouhet (V.). — Sur le diagnostic virologique et sérologique des infections à entérovirus.
*Sem. Hôp. Paris*, 1960, **8**, 17-28.

68. Drouhet (V.). — Infections à virus entériques chez les enfants, et syndromes cliniques associés.
*Ann. Inst. Pasteur*, 1960, **98**, 562-568.

69. Drouhet (V.), Celers (J.). — Etudes sur la diffusion de certains virus ECHO en France - CIE, Séminaire sur l'épidémie et la protection de certaines maladies à virus entériques et respiratoires. Paris, 6-7-8 juin 1962.

70. Drouhet (V.). — Infections à virus ECHO.
*Enc. med. chir. Mal. Inf.*, II, 8057, G 10, 1961, 6 p.

71. Dubin (L.), Horstmann (D.-M.). — The Epidemiology of aseptic meningitis and related non specific disease in Connecticut, 1957. Virological and clinical studies.
*Yale J. Biol. Med.*, 1958, **30**, 429-441.

72. Duffy (P.-E.), Bell (A.), Menefee (M.-G.). — Morphology of ECHO 4 virus grown in monkey kidney tissue culture.
*Virology*, 1962, **16**, 350-353.

73. Duncan (I.-B.-R.). — Aseptic meningitis associated with a previously unrecognised virus.
*Lancet*, 1960, **2**, 470-471.

74. Duncan (D.), Peach (A.-M.), Rhodes (A.-J.). — Typing of 88 canadian strains of polio-virus...
*Canad. J. Publ. Hlth.*, 1954, **45**, 396-402.

75. Duncan (D.), Silverthorne (N.), Mc Naughton (G.-A.), Johnson (C.-C.-R.), Rhodes (A.-J.). — Tissue culture methods in laboratory diagnosis of cases of poliomyelitis.
*Canad. J. Publ. Hlth.*, 1954, **45**, 55-63.

76. Duncan (D.), Rhodes (A.-J.), Mc Naughton (G.-A.), Johnson (C.-C.-R.), Wood (W.). — Aseptic meningitis — isolation of Coxsackie and unidentified cyto-pathogenic viruses from cerebrospinal fluid by tissue culture methods.
*Canad. J. Publ. Hlth*, 1955, **46**, 1-8.

77. Eckert (G.-L.), Barron (A.-L.), Karzon (D.-T.). — Aseptic meningitis due to ECHO virus type 18.
*Amer. J. Dis. child.*, 1960, **99**, 1-3.

78. Eggers (H.-J.). — Die ECHO-Viren.
*Med. Klin.*, 1959, **54**, 205-207.

79. Eggers (H.-J.), Tamm (I.). — Spectrum and characteristics of the virus inhibitory action of 2 (alpha-hydroxybenzyl) benzimidazole.
*J. exp. Med.*, 1961, **113**, 657-682.

80. Eichenwald (H.-F.), Ababio (A.), Arky (A.-M.), Hartman A.-P.). — Epidemic Diarrhea in Premature and older infants caused by ECHO virus type 18.
*J. Amer. Med. Ass.*, 1958, **166**, 1563-1566.

81. Eichenwald (H.-F.), Kotsevalov (O.). — Immunologic responses of premature and fullterm infants to infection with certain viruses.
*Pediatrics*, 1960, **25**, 829-839.

82. Elvin-Lewis (M.), Melnick (J.-L.). — ECHO 11 virus associated with aseptic meningitis.
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1959, **102**, 647-649.

83. Emmrich (R.). — Die Virusmeningitis Epidemie, 1956-1957.
*Therapiewoche*, 1958, **9**, 99, in Marcolongo (224).

84. Enders (J.-F.). — Observations on certain viruses causing exanthematous diseases in man.
*Amer. J. Med. Sci.*, 1956, **231**, 622-637.

85. Enders (J.-F.). — Nova Acta Leopoldina.
*N. F.*, 1957, **19**, 76, cité par Rossi et Coll. (319).

86. Enders (J.-F.), Weller (T.-H.), Robbins (F.-C.). — Cultivation of the Lansing strain of polio-virus in cultures of various human embryonic tissues.
*Science*, 1949, **109**, 85-87.

87. Enders-Ruckle (G.). — Enteroviren als mutmassliche Ursache der sogenannten Bläschenkrankheit.
*Zbl. Bakt.* 1959, **176**, 389-400.

88. Enders-Ruckle (G.), Heite (H.-J.), Siegert (R.). — Klinische und virologische Studie über das akute epidemische Exanthem (sog. « Bläschenkrankheit »).
I. Besprechung der Krankheitsfälle und der zugehörigen Isolierungsversuche.
*Münch. med. Wschr.*, 1959, **101**, 490-494.

89. Enders-Ruckle (G.), Siegert (R.), Heite (H.-J.). — Klinische und virologische Studie über das akute epidemische Exanthem (sogen. Bläschenkrankheit).
II. Identifizierung des zytopathogenen Agentien und serologisches Verhalten der Patienten.
*Münch. med. Wschr.*, 1959, **101**, 1213-1216.

90. Enjalbert (L.), Lapchine (L.), Lareng (M.-B.), Didier (J.). — Les souches d'entérovirus isolées à Toulouse. Années 1958 et 1959.
*Path. et Biol.*, 1961, **9**, 1545-1549.

91. Fabiyi (A.), Wenner (H.-A.). — Relationships between infectious virus, hemagglutinin and complement fixing antigen of ECHO virus, type 19.
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1963, **113**, 81-85.

92. Faulkner (R.-S.), Mac Leod (A.-J.), Van Rooyen (C.-E.). — Virus meningitis. Seven cases in one Family.
*Canad. Med. Ass. J.*, 1957, **77**, 439-444.

93. Faulkner (R.-S.), Ozere (R.-L.). — Aseptic meningitis due to type 19 ECHO virus Infection.
*New Engl. J. Med.*, 1960, **263**, 551-552.

94. Felici (A.). — The ECHO viruses: evaluation of their clinical significance in relation to present knowledge.
*Recenti Progr. Med.*, 1960, **28**, 279-291.

95. Felici (A.), Archetti (I.). — Contributo allo studio eziologico delle forme diarroiche epidemiche.
*Boll. Ist. Sieroter Milan*, 1960, **39**, 485-494.

96. Felici (A.), Archetti (I.). — Ricerche etiologiche su alcuni focolai di meningite assetica nell' Italia centro-settentrionale.
*R. C. Ist. Sup. Sanita*, 1958, XXI, 167-173.

97. Ferris (A.-A.), Lewis (F.-A.). — Meningitis in Melbourne due to ECHO virus. II. Laboratory aspects, preliminary report.
*Med. J. Aust.*, 1958, **45**, 248-249.

97 bis. Fleurette (J.), Sohier (R.), Chardonnet (Y.). — Les exanthèmes dus à des virus chez l'enfant. Bilan et recherches.
*Rev. Hyg.*, 1962, **10**, 355-390.

98. Flugsrud (L.), Abrahamsen (A.-M.), Lahelle (O.). — An outbreak of aseptic meningitis associated with a virus related to ECHO type 9.
*Acta med. Scand.*, 1958, **162**, 129-135.

99. Foley (J.-F.), Chin (T.-D.-Y.), Gravelle (C.-R.). — Paralytic disease due to infection with ECHO type 9; report of a case with residual paralysis.
*New. Engl. J. Med.*, 1959, **260**, 924-926.

100. Forbes (J.-A.). — Meningitis in Melbourne due to ECHO virus. I. Clinical aspects.
*Med. J. Aust.*, 1958, **45**, 246-248.

101. Francis (R.-D.), Ceballos (R.). — Viremia in ECHO type 6 virus infection.
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1959, **101**, 479-481.

102. Francis (Th.) et coll. — In evaluation of the 1954 field trial of poliomyelitis vaccine. Final report.
Cases with laboratory evidence of « orphan » virus - Poliomyelitis vaccine evaluation center.
University of Michigan, Ann. Arbor, Michigan, 1957, p. 296-304.

103. Frothingham (T.-E.). — ECHO virus type 9 associated with 3 cases simulating meningococcemia.
*New Engl. J. Med.*, 1958, **259**, 484-485.

104. Galpine (J.-F.), Clayton (T.-M.), Ardley (J.), Baster (N.). — Outbreak of aseptic meningitis with exanthem.
*Brit. M. J.*, 1958, **1**, 319-321.

105. Gans (O.). — Zur Klinik der sogenannten « Bläschen-Krankheit ».
*Klin. Wschr.*, 1959, **37**, 46.

106. Garnett (O.-G.), Burlingham (A.), Zwanenberg van (D.). — An outbreak of aseptic meningitis of virus origin in East Suffolk.
*Lancet*, 1957, **1**, 500-502.

107. Gear (J.), Measroch (V.). — Cases of meningoencephalitis due to Coxsackie A-like ECHO 9 virus.
*S. Afr. Med. J.*, 1958, **32**, 1062-1066.

108. Gelfand (H.-M.). — The incidence of certain endemic enteric virus infections in Southern Louisiana.
*South Med. J.*, 1959, **52**, 819-827.

109. Gelfand (H.-M.). — The occurrence in nature of the Coxsackie and ECHO viruses.
*Progr. med. Virol.*, 1961, **3**, 193-244.

110. Gelfand (H.-M.), Fox (J.-P.), Le Blanc (D.-R.). — The enteric viral flora of a population of normal children in Southern Louisiana.
*Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1957, **6**, 521-531.

111. Gelfand (H.-M.), Potash (L.), Le Blanc (D.-R.), Fox (J.-P.). — Intrafamilial and interfamilial spread of living vaccine strains of poliovirus.
*J. Amer. Med. Ass.*, 1959, **170**, 2039-2048.

112. Gelfand (H.-M.), Le Blanc (D.-R.), Potash (L.), Clemmer (D.-I.), Fox (J.-P.). — The spread of living attenuated strains of polioviruses in two communities in Southern Louisiana.
*Amer. J. Publ. Health.*, 1960, **50**, 767-778.

113. Gerbaut (P.), Lorrain (J.), Worms (A.-M.), Jeandin (F.). — Aspects cliniques de 26 cas d'infections à virus ECHO.
*Presse Méd.*, 1962, **70**, 1345-1348.

114. Gerbeaux (J.), Couvreur (J.). — Virus Coxsackie et ECHO dans la pathologie de l'enfant.
*Rev. Prat.*, 1960, **10**, 3269-3275.

115. Gibbels (E.), Scheid (W.). — Die Gruppe der ECHO-Viren und ihre Bedeutung für neurologische Erkrankungen.
*Fortsch. Neurol. Psychiat.*, 1958, **26**, 608-633.

116. Gibbels (E.), Scheid (W.). — Über das Verhalten neutraliesierender Antikörper gegenüber 14 ECHO-Virus Typen bei Kindern und Erwachsenen aus Westdeutschland.
*Zbl. Bakt. Orig.*, 1961, **182**, 425-442.

117. Gilgenkrantz (S.), Le Moyne (M.-Th.), de Lavergne (E.). — Etude du pouvoir hemagglutinant dans le groupe des virus ECHO.
*Ann. Inst. Pasteur*, 1962, **102**, 670-680.

118. Giovanardi (A.), Bergamini (F.). — Sindromi simulanti la poliomielite. Aspetti virologici ed epidemiologici.
*Ann. Sclavo*, 1959, **1**, 475-528.
Syndromes simulating poliomyelitis. Virologic and epidemiologic aspects.
Associat. européenne contre la Poliomyélite. VI[e] Symposium, Münich, 1959, p. 89-130.

119. Godeau (P.). — Virus ECHO.
*France Med.*, 1959, **22**, 79-82.

120. Godtfredsen (A.). — Strains of Coxsackie virus A 9 and ECHO virus type 9 recovered from cerebrospinal fluids.
*Acta path. microbiol. Scand.*, 1959, **46**, 217-222.

121. Godtfredsen (A.), von Magnus (H.). — Isolation of ECHO virus type 9 from cerebrospinal fluids.
*Danisch med. Bull.*, 1957, **4**, 233-236.

122. Godtfredsen (A.), Hansen (B.). — A case of mild paralytic disease due to ECHO virus type 11.
*Acta path. microbiol.scand.*, 1961, **53**, 111-116.

123. Golde (A.). — Les Interférons.
*Rev. Franç. études clin. et biol.*, 1963, **8**, 80-87.

124. Grist (N.-R.), Larminie (H.-E.), Mac Gregor (L.-G.), et coll. — Poliomyelitis : a laboratory study during two seasons.
*Scot. Med. J.*, 1960, **5**, 355-360.

125. Grosso (E.), Bergamini (F.). — Sindrome gastro-intestinale infantile epidemica da enterovirus (ECHO 14-9 et poliovirus di tipo 3).
*Boll. Ist. Sieroter Milan*, 1960, **39**, 495-509.

126. Gruia (M.), Copelovici (Y.), Armasu (V.). — (Studies on the incidence of hemagglutination inhibiting antibodies against several strains of ECHO virus in various populations groups in Bucharest.)
*Stud. Cercet Inframicrobiol.*, 1960, **11**, 579-582.

127. Gruia (M.), Copelovici (Y.), Ciobanescu (M.), Groza (M.), Damian M.). — (Comparative study of complement fixing and hemagglutination inhibiting antibodies to ECHO 11 and ECHO 19 viruses in a children's community.)
*Stud. Cercet Inframicrobiol.*, 1961, 12, (suppl.), 203-206.

128. Habel (K.), Silverberg (R.-J.), Shelokov (A.). — Isolation of enteric viruses from cases of aseptic meningitis.
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 223.

129. Halonen (P.), Rosen (L.), Huebner (R.-J.). — Homologous and heterologous complement fixing antibody in persons infected with ECHO, Coxsakie and polioviruses.
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1959, **101**, 236-241.

130. Hale (J.-H.) et coll.
*Brit. Med. J.*, 1959, **5137**, 1541 (in Dardanoni 58).

131. Hammon (W.-M.), Ludwig (E.-H.), Pavia (R.-A.), Mc Closkey (L.-W.), Sather (G.-E.). — Problem raised by certain ECHO viruses in the attempted laboratory detection of poliomyelitis infection.
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 304-310.

132. Hammon (W.-N.), Ludwig (E.-H.), Sather (G.-E.), Yohn (D.-S.). — Comparative studies on patterns of family infections with polioviruses and ECHO virus type I on a American military base in the Philippines.
*Amer. J. Publ. Health,* 1957, **47**, 802-811.

133. Hammon (W.-M.), Yohn (D.-S.), Ludwig (E.-H.), Pavia (R.-A.), Sather (G.-E.), Mc Closkey (L.-W.). — A study of certain non poliomyelitis and poliomyelitis enterovirus infections; clinical and serologic associations.
*J. Amer. Med. Ass.,* 1958, **167**, 727-735.

134. Hammon (W.-M.), Yohn (D.-S.), Pavia (R.-A.). — ECHO virus type 12. Isolation and characteristics.
*Proc. Soc. exp. Biol.,* 1959, **100**, 743-745.

135. Hammon (W.-M.), Yohn (D.-S.), Pavia (R.-A.), Sather (G.-E.). — ECHO virus type 13.
I — Isolation and characteristics.
*Proc. Soc. exp. Biol.,* 1959, **100**, 425-429.
II — Epidemiologic aspects and clinical associations.
*Amer. J. Trop. Med.,* 1961, **10**, 62-66.

136. Hamre (D.), Procknow (J.-J.). — Virological studies on acute respiratory disease in young adults.
I — Isolation of ECHO 28.
*Proc. Soc. exp. Biol.,* 1961, **107**, 770-773.

137. Henigst (W.). — Beitrag zur Epidemiologie der ECHO viren.
*Dtsch. med. Wschr.,* 1959, **84**, 1022-1028.

138. Henigst (W.). — Virologische und serologische Befunde bei gehäuft auftretenden ECHO virus typ 8 Infektionen.
*Z. hyg. Infektkr.,* 1962, **148**, 557-564.

139. Henigst (W.), Gelfand (H.-M.), Le Blanc (D.-R.), Fox (J.-P.). — ECHO Virus type 7 infections in a continuously observed population group in Southern Louisiana.
*Amer. J. trop. Med.,* 1961, **10**, 759-766.

140. Hennessen (W.). — Über das epidemische Auftreten einer bisher unbekannten Virus meningitis und ihren Erreger.
*Dtsch. med. Wschr.,* 1956, **81**, 2088-2090.

141. Hennessen (W.). — Untersuchungen über das Virus der epidemischen Meningitis (ECHO-Virus 9).
*Zschr. Hyg.,* 1957, **144**, 125-147.

142. Herzberg (K.), May (G.), Lappe (K.). — Gewebkulturversuche mit material von Exanthema infectiosum variabile.
*Klin. Wschr.,* 1960, **38**, 376-379.

143. Higgins (A.-R.). — The case for viral diarrheal disease.
*Amer. J. Med.,* 1956, **21**, 157-160.

144. Hirayama (M.). — (Viroaetiological studies on diarrheal syndromes in early childhood.)
*Acta Paediat. Japonica,* 1959, **63**. — 1) 2544-51; 2) 2552-59; 3) 2736-44.

145. Ho (M.), Enders (J.-F.). — Further studies of an inhibitor of viral activity appearing in infected cells culture and its role in chronic viral infections.
*Virology,* 1959, **9**, 446.

146. Hobson (D.) et coll. — Clinical, epidemiological and virological aspects of ECHO virus type 9 infection in Sheffield 1960.
*Brit. J. Prev. soc. Med.,* 1962, **16**, 84-92.

147. Holper (J.-C.), Miller (L.-F.), Crawford (Y.), Sylvester (J.-C.), Marquis (G.-S.). — Further studies of multiplication, serology and antigenicity of 2060 and J H viruses.
*J. infect. Dis.,* 1960, **107**, 395-401.

148. Honig (E.I.), Melnick (J.-L.), Isacson (P.), Parr (R.), Myers (I.-L.), Walton (M.). — An epidemiological study of enteric virus infections-poliomyelitis Coxsackie and orphan viruses isolated from normal children in two socio-economic groups.
*J. exp. Med.*, 1956, **103**, 247-262.

149. Horstmann (D.-M.). — Endemic virus infections in Egypt: isolation of poliomyelitis viruses and other tissue culture pathogenic agents from infants.
*Fed. Proc.*, 1955, **14**, 466.

150. Horstmann (D.-M.). — The new ECHO viruses and their role in human disease.
*Arch. intern. Med.*, 1958, **102**, 155-162.

151. Horstmann (D.-M.), Niedermann (J.-C.), Riordan (J.-T.), Paul (J.-R.). — The trial use of Sabin's attenuated type 1 poliovirus vaccine in a village in southern Arizona.
*Amer. J. Hyg.*, 1959, **70**, 169-184.

152. Howarth (W.-H.), et coll. — A closed epidemic of acute aseptic meningitis caused by ECHO virus type 4.
II — Laboratory studies.
*S. Afr. med. J.*, 1961, **35**, 333-335.

153. Hsiung (G.-D.). — Further studies on characterization and grouping of ECHO viruses.
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, **101**, 413-422.

154. Hsiung (G.-D.), Melnick (J.-L.). — Plaque formation with poliomyelitis, Coxsackie and orphan viruses in bottle cultures of monkey epithelial cells.
*Virology*, 1955, **1**, 533-535.

155. Huebner (R.-J.). — The virologist's dilemma.
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 430-438.

156. Huebner (R.-J.), Beeman (E.-A.), Cole (R.-M.), Beigelman (P.-M.), Bell (J.-A.). — The importance of Coxsackie viruses in human disease, particulary herpangina and epidemic pleurodynia (concluded).
*New Engl. J. Med.*, 1952, **247**, 285-289.

157. Ingram (V.-G.), Lepow (M.-L.), Warren (R.-J.), Robbins (F.-C.). — Behavior of Sabin type 1 attenuated poliovirus in an infant population infected with ECHO 14 virus.
*Pediatrics*, 1962, **29**, 174-180.

158. Itoh (H.), Benyesh (M.), Melnick (J.-L.). — Double infection of monkey kidney cells with ECHO 7 and Coxsackie A 9 viruses studied by single cell technic.
*Fed. Proc.*, 1958, **17**, 518.

159. Itoh (H.), Melnick (J.-L.). — The infection of chimpanzees with ECHO viruses.
*J. exp. Med.*, 1957, **106**, 677-688.

160. Jamieson (W.-M.), Kerr (M.), Sommerville (R.-G.). — ECHO type 9 meningitis in East-Scotland.
*Lancet*, 1958, **1**, 581-583.

161. Jhala (C.-I.), Draper (J.), Walcher (D.-N.). — Aseptic meningitis syndrome due to virus ECHO type 23.
*Amer J. Dis. child.*, 1961, **102**, 868-870.

162. Johnson (R.-T.), Shuey (H.-E.), Buescher (E.). — Epidemic central nervous system disease of mixed enterovirus etiology.
I — Clinical and epidemiologic description.
*Amer. J. Hyg.*, 1960, **71**, 321-330.

163. Johnson (R.-T.), Buescher (E.), Roggers (N.-G.), Funbenbusch (M.-J.), Oliu (W.-E.). — Epidemic central nervous system disease of mixed enterovirus etiology.
II — Analysis of laboratory investigations.
*Amer. J. Hyg.*, 1960, **71**, 331-341.

164. Johnsson (T.). — A new clinical entity?
*Lancet*, 1957, **1**, 590.

165. Johnsson (T.), Böttiger (M.), Löfdahl (A.). — An outbreak of aseptic meningitis with a rubella-like rash probably caused by ECHO virus type 4.
*Arch. Ges. Virus forsch.*, 1958, **8**, 306-317.

166. Johnsson (T.), Jönsson (B.), Lycke (E.), Wictorin (B.). — Studies of an epidemic of aseptic meningitis associated with Coxsackie and ECHO viruses:
I — Virological observations.
*Arch. Ges. Virusforsch.*, 1957, **7**, 384-393.

167. Johnsson (T.), Lycke (E.), Wictorin (B.), Jönsson (B.). — Studies of an epidemic of aseptic meningitis in association with Coxsackie and ECHO viruses: II. Serological and clinical observations.
*Arch. Ges. Virusforsch.*, 1958, **8**, 285-293.

168. Kantor (F.-S.), Hsiung (G.-D.). — Pleurodynia associated with ECHO virus type 8.
*New Engl. J. Med.*, 1962, **266**, 661-663.

169. Karzon (D.-T.). — Outbreaks of aseptic meningitis caused by type 6 ECHO virus.
In the Fourth international poliomyelitis Conference Genève, 8-12 juillet 1957.

170. Karzon (D.-T.). — Discussion in viruses in search of disease.
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 351-352.

171. Karzon (D.-T.), Winkelstein (W.-J.), Cohen (S.). — Isolation of ECHO virus type 6 during outbreak of seasonal aseptic meningitis.
*J. Amer. Med. Ass.*, 1956, **162**, 1298-1303.

172. Karzon (D.-T.), Eckert (G.-L.), Barron (A.-L.), Hayner (N.-S.), Winkelstein (W.). — Aseptic meningitis epidemic due to ECHO virus 4.
*Amer J. Dis. child.*, 1961, **101**, 610-621.

173. Karzon (D.-T.), Barron (A.-L.). — Variation in ECHO viruses.
*Amer. J. Dis. child.*, 1961, **102**, 503-505.

174. Karzon (D.-T.), Barron (A.-L.). — An epidemic of aseptic meningitis syndrome due to ECHO virus type 6:
I — Correlation of enterovirus isolation with illness.
*Pediatrics*, 1962, **29**, 409-417.

175. Karzon (D.-T.), Hayner (N.-S.), Winkelstein (W.-J.), Barron (A.-L.). — An epidemic of aseptic meningitis due to ECHO virus type 6:
II — A clinical study of ECHO 6 infection.
*Pediatrics*, 1962, **29**, 418-431.

176. Ketler (A.), Hamparian (V.-V.), Hilleman (M.-R.). — Characterization and classification of ECHO 28, Rhinovirus, coryzavirus agents (27662).
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1962, **110**, 821-831.

177. Kibrick (S.). — The role of Caxsackie and ECHO viruses in human disease.
*Med. Clin. Amer.*, 1959, **43**, 1291-1308.

178. Kibrick (S.), Enders (J.-F.), Robbins (F.-C.). — An evaluation of the roller tube tissue culture for the isolation of polio viruses from feces.
*J. Immunol.*, 1955, **75**, 391-400.

179. Kibrick (S.), Melendez (L.), Enders (J.-F.). — Clinical associations of enteric viruses with particular reference to agents exhibiting properties of the ECHO group.
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 311-325.

180. Kibrick (S.), Enders (J.-F.). — Disease due to ECHO virus type 9 in Massachusetts 1958.
*New Engl. J. Med.*, 1958, **259**, 482-484.

181. Kilbourne (E.-D.), Godfield (M.). — Coxsackie viruses and « virus like » diseases of the adult: A three-year study in a contagious disease hospital.
*Amer. J. Med.*, 1956, **21**, 175-183.

182. King (D.-L.), Karzon (D.-T.). — An epidemic of aseptic meningitis syndrome due to ECHO virus type 6.
III — Sequelae three years after infection.
*Pediatrics*, 1962, **29**, 432-437.

183. Kissel (P.), Hartemann (P.). — Les méningites à virus.
*Rev. Prat.*, 1956, **6**, 1957-1971.

184. Klein (J.-O.), Lerner (A.-M.), Finland (M.). — Acute gastroenteritis associated with ECHO virus type 11.
*Amer. J. Med. Sci.*, 1960, **240**, 749-753.

185. Kleinman (H.), Rogers (D.), Ellwood (P.-M.), Bruhl (H.), Schuman (L.-E.), Bauer (H.). — Epidemic of ECHO 9 aseptic meningitis in Minnesota 1957.
*Univ. Minnesota Med. Bull.*, 1958, **29**, 306, in Marcolongo (224).

186. Kleinman (H.), Prince (J.-T.), Mathey (W.-E.), Rosenfield (A.-B.), Bearman (J.-E.), Sylverton (J.-T.). — ECHO 9 virus infection and congenital abnormalities. A negative report.
*Pediatrics*, 1962, **29**, 261-269.

187. Kleinman (H.), Ramras (D.-G.), Cooney (M.-K.), Boyd (L.). — Aseptic meningitis due to ECHO virus type 7.
*New Engl. J. Med.*, 1962, **267**, 1116-1121.

188. Krech von (U.). — The antigenic relationship between herpes simplex virus and ECHO type 9.
*Virology*, 1957, **4**, 185-186.

189. Krech von (U.). — Über das Vorkommen von ECHO virus in der Schweiz.
*Schweiz Med. Wschr.*, 1957, **87**, 558-560.

190. Krech von (U.). — Die Bedeutung der ECHO viren für Ätiologie poliomyelitis ähnlicher Krankheitsbilder.
*Schweiz. Med. Wschr.*, 1959, **89**, 676-680.

191. Krech von (U.). — Untersuchungen über den Nachweis von ECHO-Virus Infektion in der Schweiz.
*Path. Mikrobiol.*, 1960, **23**, 759-787.

192. Krech von (U.), Wulff (H.). — Untersuchungen über die Pathogenität von ECHO-virus typ 9.
*Schweiz. Z. Path.*, 1957, **20**, 651-658.

193. Laforest (R.-A.), Mac Naughton (G.-A.), Beale (A.-J.), Clarke (M.), Davis (N.), Sultanian (J.), Rhodes (A.-J.). — Outbreak of aseptic meningitis (meningoencephalitis.) with rubelliform rash: Toronto, 1956.
*Canad. Med. Ass. J.*, 1957, **77**, 1-4.

194. Lahelle (O.). — Echo virus i spinalvaeske ved aseptisk meningitt.
*Nord Med.*, 1957, **57**, 424-425.

195. Lambert (Y.), Hooft (C.), Nihoul (E.). — Une endémie à virus ECHO 13.
*Brux. med.*, 1963, **43**, 216-217.

196. Landsman (J.-B.), Mac Anespie (H.), Weetch (W.-J.), Bell (E.-J.). — New rashes for old.
*Brit. Med. J.*, 1960, **2**, 464.

197. Landsman (J.-B.), Bell (E.-J.). — ECHO type 9 infection in 1960. A study in general practice.
*Brit. Med. J.*, 1962, **1**, 12-16.

198. Lassen (H.-C.-A.). — In conferences: poliomyelitis: diseases ressembling poliomyelitis.
*Lancet*, 1958, **2**, 796.

199. Laurinsich (A.). — Le Infezioni da virus ECHO nell'infanzia.
*Rass. clin. Ter.*, 1960, **59**, 193-212.

200. Lavillaureix (J.), Reeb (E.), Surjus (A.), Fisher (M.). — Les enterovirus en Alsace durant les années 1958-1959.
*Strasbourg med.*, 1960, **11**, 794-798.

201. Ledinko (N.), Melnick (J.-L.). — Interference between poliomyelitis viruses in tissue culture.
*J. exp. Med.*, 1954, **100**, 247-267.

202. Lehan (P.-H.), Chick (E.-W.), Doto (J.-L.), Chin (T.-D.-Y.), Heeren (R.-H.), and Furcolow (M.-L.). — An epidemic illness associated with a recently recognized enteric virus (ECHO 4). I. Epidemiologic and clinical features.
*Amer. J. Hyg.*, 1957, **66**, 63-75.

203. Lehmann-Grube (F.), Syverton (J.-T.). — Thermal Stability of ECHO viruses in cell culture media.
*Amer. J. Hyg.*, 1959, **69**, 161-165.

204. Lennartz (H.). — Coxsackie und ECHO-Virus Isolierungen 1958 (Korrelation zwischen Erkrankung und Virustyp).
*Zbl. Bakt* (orig.), 1959, **176**, 385-389.

205. Lennartz (H.), Maass (G.), Kersting (G.). — Zur Aetiologie der abakteriellen Meningitis (Ergebnisse einer virologischen Untersuchung der Meningitis epidemien in Sommer und Herbst 1956).
*Klin. Wschr.*, 1957, **35**, 327-334.

206. Lennette (E.-H.), Magoffin (R.-L.), Schmidt (N.-J.), Hollister (A.-C.). — Viral disease of the central nervous system — influence of polio vaccination on etiology.
*J. Amer. Med. Ass.*, 1959, **171**, 1456-1464.

207. Lennette (E.-H.). — Observations on the complement-fixing antibody response to poliovirus in patients with certain Coxsackie, and ECHO virus infections.
*J. Imm.*, 1961, **86**, 552-560.

208. Lennette (E.-H.), Schmidt (N.-J.), Magoffin (R.-L.), Wiener (A.). — Recovery of a newly recognized enterovirus from patients with aseptic meningitis.
*New Engl. J. Med.*, 1962, **266**, 1358-1361.

209. Lepine (P.), Barski (G.), Robbe Fossat (F.). — Immunologie de la poliomyelite, II Etude antigénique et sérologique de 270 souches isolées en France.
*Bull. Acad. nat. Med.*, 1956, **140**, 145-151.

210. Lepine (P.), Samaille (J.), Maurin (J.), Dubois (O.), Carre (M.-C.). — Isolement du virus ECHO 14 au cours d'une épidémie de crêche de gastro-entérites.
*Ann. Inst. Pasteur*, 1960, **99**, 161-166.

211. Lepine (P.), de Lavergne (E.), Gilgenkrantz (S.), Carre (M.-C.), Maurin (J.). — Isolement de 65 souches de virus ECHO chez divers sujets. Considérations biologiques.
*Presse Méd.*, 1962, **70**, 1279-1281.

212. Lepow (M.-L.), Carver (D.-H.), Robbins (F.-C.). — Clinical and epidemiologic observations on enterovirus infection in a circumscribed community during an epidemic of ECHO 9 infection.
*Pediatrics,* 1960, **26**, 12-26.

213. Lepow (M.-L.), Coyne (N.), Thompson (L.-B.), Carver (D.-H.), Robbins (F.-C.). — A clinical, epidemiologic and laboratory investigation of aseptic meningitis during the four year period 1955-1958.
*New Engl. J. Med.,* 1962, **266**, 1188-1193.

214. Lou (T.-Y.), Wenner (H.-A.). — Experimental infections with enteroviruses.
IV — Pathogenicity ECHO 9 for cynomolgus monkeys.
*Arch. Ges. Virusforsch.,* 1962, **12**, 241-249.

215. Lycke (E.). — Interference between poliomyelitis virus and Coxsackie B or ECHO viruses.
*Arch. Ges. Virusforsch.,* 1958, **8**, 351-359.

216. Lyle (W.-H.). — Lymphocytic meningoencephalitis with myalgia and rash — a new exanthem?
*Lancet,* 1956, **2**, 1042-1043.

217. Lyle (W.-H.). — An outbreak of disease believed to have been caused by ECHO 9 virus.
*Ann. intern. Med.,* 1959, **51**, 248-269.

218. Mac Allister (R.). — ECHO virus infections.
*Pediat. Clin. N. Amer.,* 1960, **7**, 927-945.

219. Mac Allister (R.-M.), Hummeler (K.), Coriell (L.-L.). — Acute cerebellar ataxia (virus ECHO 9).
*New Engl. J. Med.,* 1959, **261**, 1159-1162.

220. Mac Lean (D.-M.), Walker (S.-J.), Mc Naughton (G.-A.). — Enterovirus infections in Toronto, 1959.
*Canad. Med. Ass. J.,* 1958, **78**, 661-665.

221. Mac Leod (A.-J.), Faulkner (R.-S.), Rooyen van (C.-E.). — ECHO 9 virus infections in Eastern Canada: clinical and laboratory studies.
*Canad. Med. Ass. J.,* 1958, **78**, 661-665.

222. Maekawa (M.), Ogino (K.), Sawami (H.), Fujiwara (T.). — Case report of ECHO virus type 6 meningitis.
*Acta Sch. Med. Univ. Kioto,* 1961, **37**, 292-303.

223. Malherbe (H.), Harwin (R.), Smith (A.-H.). — An outbreak of aseptic meningitis associated with ECHO virus type 4.
*S. Afr. med. J.,* 1957, **31**, 1261-1264.

224. Marcolongo (F.). — Clinica delle malattie da virus ECHO.
*Riv. Ist. Sieroter ital.,* 1960, **35**, 153-242.

225. Marinescu (G.), Lui-Chung-Pai. — (Lesions caused by the ECHO virus type 9 in adult and newborn white mice treated with cortisone.)
*Stud. Cercet Inframicrobiol.,* 1960, **11**, 409-416.

226. Martin (C.). — Maladies dues aux entérovirus non poliomyélitiques.
Journées pédiatriques, 1959. Ed. Lanord, Paris, p. 97-104.

227. Martin du Pan (R.), Gampert (A.), Guinaud-Doniol (J.), Rychner (R.), Paccaud (M.), Dreifuss (J.-J.). — Considérations à propos d'une nouvelle fièvre éruptive, « l'exanthème ECHO ».
*Praxis, Bern,* 1959, **48**, 198-203.

228. Martineau (B.), Lafontaine (R.). — Enterovirus (polio, Coxsackie, ECHO) infections at the hopital Ste Justine in 1959.
*Un. Med. Can.,* 1961, **90**, 1204-1215.

229. Maurin (J.). — Les Entérovirus chez l'homme.
*Rev. Franç. Etud. clin. biol.,* 1960, **5**, 537-539.

230. Maurin (J.), Virat (J.), Carre (M.-C.). — Sur la fréquence des différents virus entériques isolés au cours de l'année 1957.
*Ann. Inst. Past.,* 1959, **96**, 164-169.

231. Maurin (J.), Carre (M.-C.), Virat (J.). — Etude des virus entériques de l'homme: isolement, identification et recherches sérologiques en 1958.
*Ann. Inst. Pasteur,* 1960, **98**, 211-223.
232. Maurin (J.), Virat (J.), Carre (M.-C.). — Etude en cultures cellulaires des virus entériques de l'homme en 1959 et 1960.
*Ann. Inst. Pasteur,* 1961, **101**, 629-638.
233. Mayor (H.-D.), Diwan (A.-R.). — Studies on the Acridine orange staining of two purified RNA- viruses— poliovirus and tobacco - mosaïc virus.
*Virology,* 1961, **14**, 74-82.
234. Medearis (D.-N.), Kramer (R.-A.). — Exanthem associated with ECHO virus type 18 viremia.
*J. Pediat.,* 1959, **55**, 367-373.
235. Melnick (J.-L.). — Poliomyelitis, encephalomyocarditis and Coxsackie groups of viruses.
*Bact. Rev.,* 1950, **14**, 233-244.
236. Melnick (J.-L.). — Application of tissue culture methods to epidemiological studies of Poliomyelitis.
*Amer. J. publ. Health,* 1954, **44**, 571-580.
237. Melnick (J.-L.). — Isolation of virus and the development of neutralizing and complement-fixing antibodies in poliomyelitic patients.
*Ann. N.Y. Acad. Sci.,* 1955, **61**, 1005-1010.
238. Melnick (J.-L.). — Tissue culture techniques and their applications to original isolation growth, and assay of poliomyelitis and orphan viruses.
*Ann. N.Y. Acad. Sci.,* 1955, **61**, 754-773.
239. Melnick (J.-L.). — Discussion in viruses in search of diseases.
*Ann. N.Y. Acad. Sci.,* 1957, **67**, 252-253.
240. Melnick (J.-L.). — Problems associated with viral identification and classification in 1956.
*Ann. N.Y. Acad. Sci.,* 1957, **67**, 363-382.
241. Melnick (J.-L.). — In The 4 th International Poliomyelitis Conference Genève, 1957.
Lippincott, édit., 1958.
242. Melnick (J.-L.). — Characteristics of the ECHO viruses in viral infections of infancy and childhood - Symposium n° 10 of the section on microbiology. The New York Acad. of Med.
Ed. by Harry M. Rose - Hoeber-Harper, New-York, 1960, p. 55-57.
243. Melnick (J.-L.). — Enteroviruses.
*Ann. N.Y. Acad. Sci.,* 1962, **101**, 331-342.
244. Melnick (J.-L.), Agren (K.). — Poliomyelitis and Coxsackie viruses isolated from normal infants in Egypt.
*Proc. Soc. exp. Biol.,* 1952, **81**, 621-624.
245. Melnick (J.-L.), Dalldorf (G.), Enders (J.-F.), et coll. — Classification of human enteroviruses.
*Virology,* 1962, **16**, 501-504.
246. Melnick (J.-L.), Riordan (J.-T.), Curnen (E.-C.), Macrae (A.-D.). — Tissue culture pathogenic agents other than polio-virus, isolated from cases of suspected poliomyelitis.
*Fed. Proc.,* 1953, **12**, 454-455.
247. Melnick (J.-L.), Emmons (J.). — Unpublished work (in Davis et Melnick).
*Proc. Soc. exp. Biol.,* 1956, **92**, 839-843.
248. Melnick (J.-L.), Sabin (A.-B.). — The ECHO virus group. In: Rivers T. M. Horsfall F.L. — Viral and rickettsial infections of man.
3e Edition, p. 547-569. Ed. J.B. Lippincott, Philadelphia, 1959.

249. Melvin (J.). — ECHO virus type 9. Report of a case.
*Cent. Afr. J. Med.*, 1959, **5**, 594.
250. Meyer (H.-M.), Rogers (N.-G.), Miesse (M.-L.), Crawford (I.-P.). — Aseptic meningitis caused by orphan viruses and others agents.
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 332-337.
251. Miles (J.-A.-R.), Dane (D.-M.-S.). — Port Augusta Meningitis (Adelaïde).
*Med. J. Aust.*, 1953, **1**, 884-886.
252. Mogabgab (W.-J.), Pelon (W.). — Problems in characterizing and indentifying an apparently new virus found in association with mild respiratory disease in recruits.
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 403-412.
253. Monaci (V.), Salvaggio (L.), Bonetti (F.). — Sulla presenza di virus citopathogeni nelle feci di bambini sani.
*Boll. Ist. Sieroter Milan*, 1957, **36**, 376-379.
254. Monaci (V.), Salvaggio (L.), Andreoni (O.). — I virus citopatogeni nelle gastroenteriti infantili.
*Boll. Ist. Sieroter Milan*, 1957, **36**, 380-385.
255. Moscovici (C.). — I virus ECHO.
*Recenti Progr. Med.*, 1960, **28**, 194-207.
256. Moscovici (C.), Ginevri ,A.), Kempe (C.-H.). — The distribution of polio and ECHO viruses in a children's institution.
*Amer. J. Dis child.*, 1959, **98**, 139-143.
257. Moscovici (C.), Maisel (J.). — Intestinal viruses of newborn and older prematures.
*Amer. J. Dis. child.*, 1961, **101**, 771-777.
258. Munk (K.). — Die Enteroviruskrankheiten: poliomyelitis, Coxsackie und ECHO virus Infektionen.
*Med. Klin.*, 1959, **54**, 682-686.
259. Munk (K.). — Über den Erreger der infektiösen Exanthem Krankheit.
*Münch. Med. Wschr.*, 1959, **101**, 179-180.
260. Munk (K.), Nasemann (T.). — Untersuchungen über die Ätiologie der in Süddeutschland beobachteten Fälle des variablen infektiösen Exanthems. Isolierung eines ECHO-Virus.
*Klin. Wschr.*, 1959, **37**, 371-374.
261. Nameche (J.). — L'épidémie de méningites à virus et de poliomyélites au Service des Contagieux de l'Hôpital St-Pierre durant l'été 1956.
*Acta Paediat. belgica*, 1957, **11**, 153-161.
262. Nasemann (T.), Stettwieser (E.), Röckl (H.). — Zur Klinik des variablen infektiösen Exanthems.
*Münch. med. Wschr.*, 1959, **101**, 485-494.
263. Neeb (H.), Haas (R.-A. de), Verlinde (J.-D.), Tongeren (H.-A.-E. van), Wilterdink (J.-B.). — « Biak fever », an ECHO 6 virus infection.
*Ned. T. Geneesk*, 1959, **103**, 2361-2364.
264. Neva (F.-A.). — A second outbreak of Boston exanthem disease in Pittsburgh during 1954.
*New Engl. J. Med.*, 1956, **254**, 838-843.
265. Neva (F.-A.), Enders (J.-F.). — Cytopathogenic agents isolated from patients during an unusal epidemic exanthem.
*J. Immunol.*, 1954, **72**, 307-314.
266. Neva (F.-A.), Feemster (R.-F.), Gorbach (I.-J.). — Clinical and epidemiological features of an unusual epidemic exanthem.
*J. Amer. Med. Ass.*, 1954, **155**, 544-548.
267. Neva (F.-A.), Zuffante (S.-M.). — Agents isolated from patients with Boston exanthem disease during 1954 in Pittsburg.
*J. Lab. Clin. Med.*, 1957, **50**, 712-719.

268. Neva (F.-A.), Malone (M.-F.). — Persistance of antibodies to ECHO 16 viruses following Boston exanthem disease.
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1959, **102**, 233-235.
269. Nigro (N.), Balocco (A.). — Considerazioni e ricerche etiologiche sulle enteriti virali nell' infanzia.
*Minerva pediat.*, 1962, **14**, 655-660.
270. Nihoul (E.), Quersin-Thiry (L.). — A new clinical entity?
*Lancet*, 1957, **1**, 269-270.
271. Nihoul (E.), Quersin-Thiry (L.), Weynants (A.). — ECHO virus type 9 as the agent responsable for an important outbreak of aseptic meningitis in Belgium.
*Amer. J. Hyg.*, 1957, **6**ö, 102-118.
272. Nihoul (E.), Quersin-Thiry (L.). — Le virus ECHO 9, agent étiologique d'une épidémie de méningite aseptique en Belgique.
*Rev. méd. Liège*, 1957, **12**, 438-440.
273. Nissen (N.-I.). — Studies on non paralytic poliomyelitis. An epidemic in Haderslev country, Denmark, 1934.
*Acta paediat. Uppsala*, 1936, **18**, 1.
274. Nunez-Montiel (O.), Weibel (J.), Vitelli-Flores (J.). — Electron microscopic study of the cytopathology of ECHO virus infection in cultivated cells.
*J. biophys. biochem. Cytol.*, 1961, **11**, 457-467.
275. Odental (H.), Wunder (M.). — Über die im Sommer 1956 epidemisch aufgetretene abakterielle Virusmeningitis.
*Dtsch. med. Wschr.*, 1956, **81**, 2090-2093.
276. Olderhausen von (H.-F.), Grützner (I.), Friedebold (G.). — Über poliomyelitisähnliche paretische Verlausformen nach ECHO-virus Infektion.
*Klin. Wschr.*, 1960, **38**, 923-930.
277. Olderhausen von (F.). — Klinische Beobachtungen über eine neuartige primäre aseptische meningoenzephalitis (« epidemische Virus Meningoenzephalitis »).
*Dtsch. med. Wschr.*, 1957, **82**, 442-447.
278. Oren (J.), Schiff (G.-M.), Fodor (A.-R.), Mohr (D.-V.). — Aseptic meningitis on an Indian reservation. An epidemic associated with ECHO 9 virus.
*Amer. J. Dis. child.*, 1961, **102**, 843-852.
279. Ormsbee (R.-A.), Bell (E.-J.). — ECHO viruses from Idaho and Montana.
*Amer. J. Publ. Health*, 1957, **47**, 1405-1413.
280. Paccaud (M.-F.). — Adenovirus et enterovirus. Point de vue du virologue.
*Rev. méd. Suisse romande*, 1961, **81**, 379-394.
281. Paffenbarger (R.-S.), Berg (G.), Clarke (N.), Stevenson (R.-E.), Pooler (B.-G.), Hyde (R.-T.). — Viruses and illnesses in a boy's summer camp.
*Amer. J. Hyg.*, 1959, **70**, 254-274.
282. Parker (W.), Wilt (J.-C.), Dawson (J.-W.), Stackiw (W.). — Landry-Guillain-Barré syndrome: the isolation of an ECHO virus type 6.
*Canad. Med. J.*, 1960, **82**, 813-815.
283. Parton (J.). — New rashes for old.
*Brit. Med. J.*, 1960, **2**, 665.
284. Pauluzzi (S.), Felici (A.). — L'infezione cellulare da virus ECHO 9, studiata con la tecnica degli anticorpi fluorescenti.
*R. C. Ist. Sup. Sanita*, 1961, **24**, 51-56.
285. Pelon (W.). — Classification of the « 2060 » virus as ECHO 28 and further study of its properties.
*Amer. J. Hyg.*, 1961, **73**, 36-54.

286. Petersen (K.-B.). — Isolation of ECHO virus from two cases of « minor illness » in adults.
*Dan. med. Bull.*, 1957, **4**, 236-239.

287. Pette (H.), Maass (G.), Valenciano (L.), Mannweiler (K.). — Tiere experimentelle Untersuchungen zur Neuropathogenität der ECHO-virus typen 4, 6, 16.
*Klin. Wschr.*, 1960, **38**, 916-919.

288. Pette (H.), Maass (G.), Valenciano (L.), Mannweiler (K.). — Zur Frage der Neuropathogenität von Enteroviren. Experimentelle Untersuchungen zur Neuropathogenität verschiedener Stämme von ECHO 9 virus.
*Arch. Ges. Virus forsch.*, 1961, **10**, 408-425.

289. Philipson (L.), Rosen (L.). — Identification of a cytopathogenic agent called U-virus recovered from patients with non-diphteric croup and from day-nursery children.
*Arch. Ges. Virusforsch.*, 1959, **9**, 25-30.

290. Philipson (L.), Wesslen (T.). — Recovery of a cytopathogenic agent from patients with non-diphteric croup, and from day-nursery children. 1 — Properties of the agent.
*Arch. Ges. Virusforsch.*, 1958, **8**, 77-94.

291. Philipson (L.). —
a) Recovery of cytopathogenic agent from patients with non diphteric croup.
2 - Physicochemical and growth characteristics.
3 - Studies on the haemagglutination and haemagglutination - inhibition of the agent.
*Arch. Ges. Virusforsch.*, 1958, **8**, 192-203; 332-350.
b) Association between recently isolated virus and epidemic of upper respiratory disease in day-nursery.
*Id.*, **8**, 204-215.
c) Experiments in human adults with recently isolated virus associated with respiratory disease.
*Id.*, **8**, 318-331.
d) Aetiology of non diphteric croup. II. Virologic investigation.
*Acta Paediat.* (Uppsala), 1958, **47**, 611.

292. Philipson (L.), Bengtsson (S.). — Interaction of enteroviruses with receptors from erythrocytes and host cells.
*Virology*, 1962, **18**, 457-469.

293. Pickles (W.-N.). — Nottingham meningitis.
*Lancet*, 1956, II, 1046.

294. Picornavirus Group. —
*Virology*, 1963, **19**, 114-116.

295. Plager (H.), Harrison (F.-F.). — Paralysis associated with ECHO virus type nine.
*N.Y. Med. J.*, 1961, **61**, 798-800.

296. Prenzel (I.), Lennartz (H.). — Zur Frage der viralen Enteropathien.
*Mschr. Kinderheilk*, 1960, **108**, 527-530.

297. Price (W.-H.). — Isolation of new virus associated with respiratory clinical disease in humans.
*Proc. nat. Acad. Sci.*, 1956, **42**, 892, in Marcolongo (224).

298. Price (W.-H.), Emerson (H.), Ibler (I.), Lachaine (R.), Terrell (A.). — Studies of the J.H. and 2060 viruses and their relationship to mild upper respiratory disease in humans.
*Amer. J. Hyg.*, 1959, **69**, 224-249.

299. Prince (J.-T.), Saint-Geme (J.-W.), Sherer (W.-F.). — ECHO 9 virus exanthema.
*J. Amer. Med. Ass.*, 1958, **167**, 691-696.

300. Prunieras. — Quelques aspects de la recherche en virologie.
*Strasbourg med.*, 1961, **12**, 760-766.
301. Public Health. — « Nottingham meningitis ».
*Lancet*, 1956, **2**, 838; 947.
302. Ramos, Alvarez (M.). — Cytopathogenic enteric viruses associated with undifferentiated diarrheal syndromes in early childhood.
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 326-331.
303. Ramos, Alvarez (M.), Sabin (A.-B.). — Characteristics of poliomyelitis and other enteric viruses recovered in tissue culture from healthy American children.
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1954, **87**, 655-661.
304. Ramos, Alvarez (M.), Sabin (A.-B.). — Intestinal viral flora of healthy children demonstrable by monkey kidney tissue culture.
*Amer. J. Publ. Health*, 1956, **46**, 295-299.
305. Ramos, Alvarez (M.), Sabin (A.-B.). — Enteropathogenic viruses and bacteria. Role in summer diarrheal diseases of infancy and early childhood.
*J. Amer. Med. Ass.*, 1958, **167**, 147-156.
306. Ramos, Alvarez (M.), Alvarez Amezquita (J.), Pelon (W.), Michaels (R.-H.), Spigland (I.), Koch (M.), Barnes (J.), Rhim (I.). — (Effects of the rapid collective immunization with oral live poliomyelitis virus vaccine, of a population with widespread enteric infections with other viruses).
*Bol. Ofic. sanit. panamer.*, 1961, **51**, 104-112.
307. Rannon (L.) et coll. — Outbreak of ECHO virus infection.
in *J. Amer. Med. Ass.*, 1959, **171**, 1725.
308. Rantasalo (I.), Penttinen (K.), Saxen (L.), Ojala (A.). — ECHO 9 virus antibody status after an epidemic period and the possible teratogenic effect of the infection.
*Ann. Paediat. Fenn.*, 1960, **6**, 175-184.
309. Rhodes (A.-J.). — Recent advances in virus infections — the new era in virology.
*Brit. Med. J.*, 1960, **1**, 1071.
310. Rhodes (A.-J.), Beale (A.). — Aspects meningitis; evidence for the etiologic role of Cox. B and orphan viruses.
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 212-222.
311. Rifkind (R.-A.), Godman (G.-C.), Howe (C.), Morgan (C.), Rose (H.-M.). — ECHO 9 virus in tissue culture observed by light and electron microscopy.
*Virology*, 1960, **12**, 331-334.
312. Riordan (J.-T.), Ledinko (N.), Melnick (J.-L.). — Multiplication of poliomyelitis viruses in tissue cultures of monkey testes (II. Direct isolation and typing of strains).
*Amer. J. Hyg.*, 1952, **55**, 339-346.
313. Rita (G.). — Epidemiologia delle infezioni da virus ECHO.
*Riv. Ist. Sieroter ital.*, 1960, **35**, 243-287.
314. Robba (L.), Virat (J.). — Les réactions croisées dans la déviation du complément pour le diagnostic sérologique des affections à entérovirus avec les antigènes Coxsackie groupe B, et ECHO.
*Ann. Inst. Pasteur*, 1961, **100**, 524-530.
315. Robbins (F.-C.), Enders (J.-F.), Weller (T.-H.), Florentino (G.-L.). — Studies on cultivation of polio viruses in tissue culture. V. Direct isolation and serological identification of virus strains in tissue culture from patients with non paralytic and paralytic poliomyelitis.
*Amer. J. Hyg.*, 1951, **54**, 286-293.
316. Rohde (B.), Lennartz (H.). — Untersuchungen über die Ätiologie des Exanthema infectiosum variabile.
*Dtsch. med. Wschr.*, 1960, **85**, 388-392.

317. Rosen (L.), Johnson (J.-H.), Huebner (R.-J.), Bell (J.-A.). — Observation on a newly recognized ECHO virus and a description of an outbreak in a nursery.
*Amer. J. Hyg.*, 1958, **67**, 300-310.
318. Rosen (L.), Bell (J.-A.), Huebner (R.-J.). — Enterovirus infections of children in a Washington, D C, welfare institution. In viral Infections of infancy and childhood.
Symposium n° 10 of the section on microbiology. The New-York Acad. of Med. - Ed. by Harry M. Rose.
Hoeber - Harper, New-York, 1960. p. 119-127.
319. Rossi (E.), Rentsch (M.), Krech (U.). — Die Poliomyelitisähnlichen paretischen Erkrankungen.
*Schweiz. Med. Wschr.*, 1959, **89**, 688-694.
320. Rotem (C.-E.). — Meningitis of virus origin.
*Lancet*, 1957, **1**, 502-504.
321. Sabin (A.-B.). — Role of enteroviruses in human disease. In viral infections of infancy and childhood.
Symposium n° 10 of the section on microbiology. The New-York Acad. of Med. - Ed. by Harry M. Rose.
Hoeber - Harper, New-York, 1960, p. 78-100.
322. Sabin (A.-B.). — Discussion in viruses in search of disease.
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 349-351.
323. Sabin (A.-B.). — Status of field trials with an orally administered, live attenuated polio virus vaccine.
*J. Amer. Med. Ass.*, 1959, **171**, 863-868.
324. Sabin (A.-B.), Krumbiegel (E.-R.), and Wigand (R.). — ECHO type 9 virus disease.
*Amer. J. Dis. child.*, 1958, **96**, 197-219.
325. Sachtleben (P.), Munk (K.). — Zur Klinik der ECHO 6 virus-Infektion.
*Mschr. Kinderheilk*, 1961, **109**, 303-306.
326. Saint-Geme (J.-W.), Prince (J.-T.), Scherer (W.-F.), Krivit (W.). — A clinical study of an exanthem due to ECHO virus type 9.
*J. Pediat.*, 1959, **54**, 459-467.
327. Salvaggio (L.), Albano (A.), Griscuolo (A.). — Rinvenimento del virus ECHO 7 in casi clinicamente diagnosticati come poliomielite paralitica.
*Boll. Ist. Sieroter Milan*, 1961, **40**, 640-645.
328. Samaille (J.). — La contribution du labotoire au diagnostic des maladies virales.
*Lille méd.*, 1961, **6**, 953-962.
329. Sanford (J.-P.), Sulkin (S.-E.). — The clinical spectrum of ECHO virus infection.
*New Engl. J. Med.*, 1959, **261** 1113-1122.
330. Sauthoff (R.), Mittelstrass (H.-K.). — Klinische Symptomatik bei ECHO-virus-Infektionen.
*Mschr. Kinderheilk*, 1960, **108**, 110-112.
331. Saslaw (S.), Wooley (C.-F.), Anderson (G.-R.). — Aseptic meningitis syndrome. Report of eleven cases with cerebrospinal fluid isolation of enteroviruses.
*Arch. Intern. Med.*, 1960, **105**, 69-75.
332. Scheid (W.), Gibbels (E.). — Die Bedeutung der ECHO-viren für Erkrankungen des Menschen.
*Internist*, 1961, **2**, 274-283.
333. Schmidt (N.-J.), Dennis (J.), Lennette (E.-H.). — Complement fixing antibody responses to ECHO virus types 12 and 19 of patients with enterovirus infections.
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1962, **109**, 364-369.

334. Schmidt (N.-J.), Dennis (J.), Hagens (S.-J.), Lennette (E.-H.). — Studies on the antibody responses of patients infected with ECHO viruses.
*Amer. J. Hyg.*, 1962, **75**, 168-182.
335. Schnyder (P.), Krech (U.), Blum (H.), Pulver (W.). — Beitrag zur differential Diagnose der nicht eitrigen Meningitiden unter besonderer Berücksichtigung der Orphan - Virus Meningitiden.
*Helvet. Med. Acta*, 1957, **24**, 443, in Marcolongo (224).
336. Sedallian (P.), Bertoye (A.), Garin (J.-P.) et coll. — Essai de traitement de la poliomyélite par le G. 812.
*Lyon méd.*, 1960, **204**, 193-198.
337. Shreus (T.-TH.). — Erythema infectiosum (Megalerythema epidemicum). Epidemie in Westdeutschland.
*Dtsch. Med. Wschr.*, 1958, **83**, 2165-2167.
338. Selwyn (S.), Howitt (L.-F.). — A mosaïc of enteroviruses, Poliovirus, Coxsackie, and ECHO infections in a group of families.
*Lancet*, 1962, **2**, 548-551.
339. Sharlai (I.-V.), Morozenko (M.-A.), Grinvald (R.-A.). — (Epidemiological and clinical description of an epidemic outbreak caused by ECHO 7 virus).
*Vop Okhrany Materin Dets*, 1961, **6**, fasc. 7, 57-61.
340. Shaver (D.-N.), Barron (A.-L.), Karzon (D.-T.). — Distinctive cytopathology of ECHO viruses types 22 and 23.
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1961, **106**, 648-652.
341. Shaw (E.-D.). — Fluorescent antigen-antibody reactions in Coxsackie and ECHO - Enteroviruses.
*Virology*, 1961, **15**, 208-210.
342. Shelokov (A.), Habel (K.), Mc Kinstry (D.-W.). — Conf. on biology of Poliomyelitis.
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1955, **61**, 998-1004.
343. Smith (A.), Bell (D.), Smith (D.-F.), Bell (M.). — New rashes for old.
*Brit. Med. J.*, 1960, **2**, 1086.
344. Salomon (P.), Weinstein (L.), Te Wen Chang, Artenstein (M.-S.), Ambrose (C.-T.). — Epidemiologic, clinical, and laboratory features of an epidemic of type 9 ECHO virus meningitis.
*J. Pediat.*, 1959, **55**, 609-619.
345. Sigurdsson (B.). — Cité par Tyrell et coll.
346. Sommerville (R.-G.). — Enteroviruses and diarrhoea in young persons.
*Lancet*, 1958, **2**, 1347-1349.
347. Sommerville (R.-G.). — Interference phenomena between ECHO virus types 1-2-7 and 11.
*Arch. ges. Virusforsch.*, 1960, **10**, 1-6.
348. Sprunt (K.), Redman (W.-M.), Alexander (H.-E.). — Infections ribonucleic acid derived from enteroviruses.
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1959, **101**, 604-608.
349. Steigman (A.-J.). — Discussion in viruses in search of disease.
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 249.
350. Steigman (A.-J.). — Poliomyelitis properties of certain non polioviruses — enteroviruses and Heine Medin disease.
*J. Mt. Sinai Hosp.*, 1958, **25**, 391-404, New-York.
351. Steigman (A.), Lipton (M.-M.). — Fatal bulbospinal paralytic poliomyelitis due to ECHO 11 virus.
*J. Amer. Med. Ass.*, 1960, **174**, 178-179.
352. Steigman (A.-J.), Kokko (U.-P.), Silverberg (R.-J.). — Mack virus-serum and gamma-globulin neutralization of unidentified agent isolated from suspected non paralytic poliomyelitis.
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1953, **83**, 200-204.

353. Steigman (A.-J.), Kokko (U.-P.), Silverberg (R.-J.). — Unusual properties of a virus isolated from the spinal cord of a child with fatal poliomyelitis.
*Amer. J. Dis. child.*, 1953, **86**, 509-510.

354. Stones (P.-B.). — Isolation of ECHO virus type 9 during an outbreak of meningo-encephalitis.
*Brit. M. J.*, 1958, **2**, 1514.

355. Stulberg (C.-S.). — Discussion in viruses in search of diseases.
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 346-347.

356. Sulkin (S.-E.), Manire (G.-P.). — Interference between poliomyelitis virus (Lansing) and Coxsackie virus (Abstr.).
*Texas Rep. Bio. Med.*, 1950, **8**, 368-369.

357. Sulkin (S.-E.), Walis (C.), Murphy (Th.-P.). — Mixed infections with Coxsackie and Lansing polio-viruses in mice.
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1953, **84**, 184-189.

358. Sultanian (I.-V.), Rhodes (A.-J.). — Isolation of ECHO type 9 from an outbreak of aseptic meningitis with rubelliform rash, Toronto, 1956.
*Canad. J. Publ. Health*, 1958, **49**, 181-185.

359. Swedmyr (A.). — Discussion in viruses in search of disease.
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 352-353.

360. Syverton (J.-T.). — Cellular response to viral infection.
*Sem. Hôp. Paris (Path. et Biol.)*, 1961, **9**, 685-689.

362. Takos (M.-J.), Weil (M.), Sigel (M.-M.). — Outbreak of ECHO 9 exanthema traced to à children's party.
*Amer. J. Dis. child.*, 1960, **100**, 360-364.

363. Tangheroni (W.), Menichini (G.), Bartalena (R.), Fratta (B.). — Observazioni su biopsie muscolari in bambini affetti da malattia da virus Coxsackie.
*Riv. clin. Pediat.*, 1958, **62**, 525, (in Marcolongo) 224.

364. Tateno (I.), Suzuki (S.), Kagawa (S.), Naito (H.), Goto (T.). — On an Echo-like agent constantly recoverable from volunteers given Niigata strain of acute epidemic gastroenteritis.
*Jap. J. exp. M.*, 1956, **26**, 125-138.

365. Taylor - Robinson (D.). — Studies on some viruses (rhinovirus) isolated from common colds.
Centre international de l'Enfance. Séminaire des 6-7-8 juin 1962.
*Arch. Ges. Virusforsch.*, 1962, **13**.

366. Taytsch (F.-Z.). — (ECHO viruses isolated from cases of diseases with meningitis symptoms).
*Przegl. Epidem.*, 1961, **15**, 179-187.

367. Tenenbaum (J.). — Les méningites à virus Coxsackie. Etude clinique, épidémiologique et virologique.
Thèse méd. Strasbourg, 1958, 99 p.
Imp. Orphelins Apprentis. Guénange, 1958.

368. Thieffry (S.), Arthuis (M.), Martin (Ch.), Celers (J.), Drouhet (V.), Boue (A.). — Etude clinique, virologique et sérologique systématique de 473 cas d'affections du système nerveux par les entérovirus (Poliomyélite, Coxsackie, ECHO).
Ass. europ. polio et mal. assoc.
VII[e] Symposium Oxford, 17-20 sept. 1961.

369. Thiry (L.), Nihoul (E.), Reginster (M.), Dekegel (D.). — Les entérovirus non poliomyélitiques isolés en Belgique depuis le mois de janvier 1961.
*Brux. Med.*, 1963, **43**, 207-216.

370. Thivolet (J.), Gaudin (G.), Terraillon (J.). — Petite épidémie familiale due à un virus ECHO de type 9.
*Path. et Biol.*, 1961, **9**, 1897-1898.

371. Todorovich (K.). — Poliomyelitis and some related diseases in Yugoslavia).
*Vop. Virus (Moskva)*, 1959, **4**, 544-548.

372. Tournier (Paul). — Reste-t-il des virus en quête de maladie?
*Rev. prat.*, 1961, *XI*, 1869-1875.

373. Trier (S.). — Meningitis fremkaldt af ECHO 9 virus. En epidemi med 30 tilfaelde i ringkjobing amt 1958 (Meningitis caused by ECHO 9 virus. An epidemic with 30 cases in Ringkjobing County in 1958).
*Ugeskr Laeg*, 1959, **121**, 1390-1396.

374. Tyrell (D.-A.-J.), Snell (B.). — Recovery of a virus from cases of an epidemic exanthem associated with meningitis.
*Lancet*, 1956, **2**, 1028-1029.

375. Tyrell (D.-A.-J.), Balducci (D.), Snell (B.), Zaiman (T.-E.). — The incidence of infection with poliovirus and other viruses in case of aseptic meningitis (« non paralitic poliomyelitis ») in Sheffield 1954.
*J. Hyg.*, 1957, **55**, 457-463.

376. Tyrell (D.-A.-J.), Bynoe (M.-L.). — Inoculation of volunteers with J.H. strain of new respiratory virus.
*Lancet*, 1958, **2**, 931-933.

377. Tyrell (D.-A.-J.), Clarke (S.-K.-R.), Health (R.-B.), Curran (R.-C.). — Studies of a Coxsackie virus antigenically related to ECHO 9 virus and associated with an epidemic of aseptic meningitis with exanthem.
*Brit. J. exp. Path.*, 1958, **39**, 178-191.

378. Tyrell (D.-A.-J.), Lane (R.-R.), Snell (B.-S.). — Further studies of an epidemic of exanthem associated with aseptic meningitis.
*Quart. J. Med.*, 1958, **27**, 323-333.

379. Tyrell (D.-A.-J.), Lane (R.-R.), Snell (B.), Clarke (S.-K.-R.), Heath (R.-B.), Curran (R.), Beswick (T.-S.-L.), Wolman (L.). — Clinical and laboratory studies of a syndrome characterized by meningitis and an exanthem, caused by a virus related to ECHO 9. In Viral infections of infancy and childhood.
Symposium n° 10 of the section on microbiology.
The New-York Acad. of Med.
Ed. by Harry M. Rose - Hoeber-Harper, New-York, 1960, p. 101-118.

380. Valcke (J.), Nihoul (E.). — Une épidémie de méningite aseptique virale accompagnée d'exanthème. Une nouvelle entité clinique.
*Arch. franç. Pédiat.*, 1957, **14**, 553-562.

381. Vandeputte (M.). — L'endémicité des virus entériques à Léopoldville.
*Bull. OMS*, 1960, **22**, 313-318.

382. Verlinde (J.-D.), Wilterdink (J.-B.). — Neuropathogenicity of non-polio enteroviruses with special reference to ECHO 9 virus.
*Fol. psychiat. neerl.*, 1958, **61**, 670-676.

383. Verlinde (J.-D.), Tongeren van (H.-A.-E.), Wilterdink (J.-B.), Neeb (H.), Haas de (R.-A). — « Biak fever » an epidemic illness associated with ECHO 6 virus.
*Trop. Geogr. Med.*, 1959, **11**, 276-280.

384. Verlinde (J.-D.), Wilterdink (J.-B.), Mouton (R.-P.). — Presence of two interfering enteroviral agents (ECHO virus type 9 and poliovirus type 2) in the human central nervous system.
*Arch. Ges. Virusforsch.*, 1961, **10**, 399-407.

385. Vivell (O.). — Die « Orphan » Viren. Eine neue Virusgruppe mit Eigenschaften der Poliomyelitis Viren.
*Dtsch. Med. Wschr.*, 1955, **80**, 647-648.

386. Vivell (O.), Plechl (S.-C.). — New results in virus research. The ECHO group viruses.
*Fortschr. Med.*, 1961, **79**, 383-385.

387. Voiculescu (M.), Bruckner (S.), Teodorescu (T.), Löbel (R.). — Meningite cu virus ECHO. Primul caz identificat virologic in R.P.R. *Med. interna*, 1960, **12**, 93-95.
388. Wallgren (A.). — Une nouvelle maladie du système nerveux central? *Acta Paediat.*, 1925, **4**, 158-182.
389. Warembourg (H.). — Essai thérapeutique d'un produit antiviral, le 1022 JD et résultats (sous presse - article non consulté).
390. Wehrle (P.-F.), Judge (M.-E.), Parizean (M.-C.), Carbonaro (O.), Miller (M.), Zinberg (S.). — Disability associated with ECHO virus infection.
*N.Y.J. Med.*, 1959, 3941-3945.
391. Wehrle (P.-F.), Lampton (A.-K.), Portnoy (B.), Mason (J.-O.). — Disability associated with ECHO virus infection.
*Amer J. Dis. child.*, 1961, **102**, 500-501.
392. Weller (T.-H.). — Medical progress — application of tissue culture methods to study of poliomyelitis.
*New Engl. J. Med.*, 1953, **249**, 186-195.
393. Wenner (H.-A.). — Problems in working with enteroviruses.
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1962, **101**, 343-356.
394. Wenner (H.-A.). — The Echo viruses.
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1962, **101**, 398-412.
395. Wenner (H.-A.). — ECHO-Viren: ein Überblick über ihre Natur, und derzeitige Bedeutung in der klinischen Medizin.
*Klin. Wschr.*, 1959, **37**, 313-325.
396. Wenner (H.-A.), Chin (T.-D.-Y.). — Notes on pathogenesis. Special publications.
*N.Y. Acad. Sci.*, 1957, **5**, 384.
(In Archetti I, Felici A.).
397. Werner (G.-H.), Brachmann (P.-S.), Ketler (A.), Scully (J.), Rake (G.). — A new viral agent associated with erythema infectiosum.
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 338-345.
398. Wesslen (T.), Eriksson (S.), Ehinger (A.), Zetterberg (B.). — Epidemic of aseptic meningitis associated with ECHO virus type 9.
*Arch. Ges. Virusforsch.*, 1958, **8**, 183-191.
399. Wettendorf (P.). — La persistance des anticorps antivirus ECHO 9 chez d'anciens malades, et leur présence chez des sujets sains.
*Acta clin. belg.*, 1957, **12**, 251-253.
400. Wiesmann (E.), Hegglin (R.), Wiesmann (W.). — Zur Ätiologie und differential Diagnostik der Meningitis serosa.
*Schweiz. Med. Wschr.*, 1958, **88**, 679.
401. Wigand (R.), Sabin (A.-B.). — Properties of ECHO types 22, 23 and 24 viruses.
*Arch. Ges. Virusforsch.*, 1961, **11**, 224-247.
402. Wigand (R.), Sabin (A.-B.). — Properties of epidemic strains of ECHO type 9 virus and observations on the nature of human infection.
*Arch. Ges. Virusforsch.*, 1962, **11**, 683-707.
403. Wilsen (A.-A.), Peisach (H.), Howarth (W.-H.). — A closed epidemic of acute meningitis caused by ECHO virus type 4.
*S. Afr. med. J.*, 1961, **35**, 330-333.
404. Wilterdink (J.-B.), Versteeg (J.), Kuiper (A.). — Isolatie van ECHO 9 virus nit het speeksel van onstoken speekselklieren.
*Ned. T. Geneesk.*, 1959, **103**, 1847-1849.
405. Winkelstein (W.), Karzon (D.-T.), Barron (A.-L.) et Hayner (N.-S.). — Epidemiologic observations on an outbreak of aseptic meningitis due to ECHO virus type 6.
*Amer. J. Publ. Health*, 1957, **47**, 741-749.

406. Wisner (B.), Buimovici (E.), Guigarin (M.), Sloboda (E.). — Bacteriological and virological studies on 240 cases of summer gastroenteritis in children.
In the IIId international congress for infectious pathology.
Bucarest, 8-11 oct. 1962, p. 20-21.

407. Wissler von (H.), Krech von (U.). — Eine exanthematische Form der ECHO Virus typ 9 Infektion.
*Praxis*, 1957, **46**, 1128-1129.

408. Wright (H.-T.), Mac Allister (R.-M.), Ward (R.). — « Mixed » meningitis. Report of a case with isolation of haemophilus influenzae type B and ECHO virus type 9 from the cerebrospinal fluid.
*New Engl. J. Med.*, 1962, **267**, 142-144.

409. Yoshioka (I.), Horstmann (D.-M.). — Viremia in infection due to ECHO virus type 9.
*New Engl. J. Med.*, 1960, **262**, 224-228.

410. Young (V.-M.), Warren (J.), Lindberg (R.-D.). — Absence de virus dans les selles des enfants au cours de gastro-entérites épidémiques à Escherichia Coli.
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1959, **100**, 579-581.

411. Zbinden (J.), Krech (U.), Kammer (A.). — Mischinfektion von ECHO-Virus typ 9 und Poliomyelitis virus type 2.
Epidemiologische, klinische und virologische Untersuchungen.
*Helvet. Med. Acta*, 1958, **25**, 382-389.

412. Zeipel von (G.), Swedmyr (A.). — A study of the association of ECHO viruses to aseptic meningitis.
*Arch. Ges. Virusforsch.*, 1957, **7**, 355-368.

Vu :
Nancy, le 29 Juin 1963.
*Le Président de Thèse,*
Professeur Neimann.

Vu et approuvé :
Nancy, le 29 Juin 1963.
*Le Doyen,*
Professeur A. Beau.

Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 1er Juillet 1963.
*Le Recteur de l'Académie,*
*Président du Conseil de l'Université,*
P. Imbs.

## TABLE DES MATIÈRES


Pages

INTRODUCTION ..... 1

HISTORIQUE ..... 3

*Première Partie :* LES VIRUS ECHO : Etude biologique .... 7

*Deuxième Partie :* ETUDE CLINIQUE DES INFECTIONS A VIRUS ECHO ..... 35

I — *Infections du Système Nerveux* ..... 39
1 — Méningites abactériennes ..... 40
2 — Méningoencéphalites aiguës ..... 62
3 — Paralysies pseudopoliomyélitiques ..... 64
4 — Formes bulbospinales ..... 70
5 — Syndrome de Guillain et Barré ..... 71

II — *Exanthèmes* ..... 74

III — *Gastro-Entérites* ..... 85

IV — *Affections Respiratoires* ..... 93

V — *Maladies mineures et formes cliniques diverses* .. 98

*Conclusion* ..... 101

*Troisième partie:* EPIDÉMIOLOGIE ET IMMUNOLOGIE DES INFECTIONS A VIRUS ECHO ..... 103

I — *Caractères épidémiologiques généraux des infections à virus ECHO* ..... 106

II — *Modalités de la contamination* ..... 121

Pages

III — *Conséquences de la pénétration du virus dans l'organisme. Sérologie des infections à virus ECHO* ..... 127

IV — *Association des virus ECHO avec d'autres entérovirus* ..... 134

*Quatrième Partie :* Diagnostic - Pronostic - Traitement . 147

I — *Diagnostic* ..... 149

II — *Pronostic et traitement* ..... 162

Conclusions ..... 165

Bibliographie ..... 167

Imprimerie Georges Thomas – Nancy.

Dépôt légal I-1964 - N° 628